Tome XXXVII 1944 Nos 3-4

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

24 OCT 1944
Eu. 59

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

SÉANCES DES 8 MARS ET 12 AVRIL 1944

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

Les Bulletins de la Société de Pathologie exotique paraissent 10 fois par an, 3 semaines après chaque séance qui a lieu le 2e mercredi du mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France, Colonies, **120 fr.**; Etranger, **170 fr.**
Prix du Numéro : 32 fr.

SOMMAIRE DES NUMÉROS 3-4

SÉANCES DES 8 MARS ET 12 AVRIL 1944

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 65

NÉCROLOGIE

E. L. Bouvier 66

COMMUNICATIONS et MÉMOIRES

Deschiens (R.). — L'action anthelminthique des colorants triphénylméthaniques 111

Farinaud (E.) et Prost (P.). — Impaludation et prémunition dans les régions de paludisme endémique de l'Indochine méridionale 93

Giroud (P.) et Giroud (Mme M.-L.). — Agglutination des rickettsies, test de séroprotection et réaction d'hypersensibilité cutanée. 84

Gaudubeau (A.). — Conséquences biologiques des inventions alimentaires 126

Montel (R.). — Contribution à l'histo-pathologie de la lésion primaire d'inoculation et des lésions secondaires du pian (chancre pianique, pianides, pianomes). 71

Neel. — Sur un cas de trypanosomiase africaine au début, avec complications rénales, observé chez un Européen au Soudan 100

RECTIFICATION. 132

SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE. 131

TRENTE-SEPTIÈME ANNÉE 1944 Nos 3-4.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 8 MARS ET 12 AVRIL 1944

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES (*)

SÉANCE DU 8 MARS 1944

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD

CAUBET (P.). Différences morphologiques chez deux souches de *Trypanosoma gambiense* déterminant des maladies expérimentales différentes. — DESCHIENS (R.) et LAMY (L.). Présentation d'une étuve à microscope. — MANDOUL (R.) et DARGELOS (R.). La culture du *Trichomonas* de la bouche en milieu sulfamidé. — PONS (R.). Prémunition antipalustre dans un cadre général de l'immunité. — ROUBAUD (E.) et CAUBET (P.). Essais d'immunisation chimiobiologique par le sulfarsénol dans les infections à *Trypanosoma gambiense* chez le rat. — STÉFANOPOULO (G.), CAUBET (P.) et DUVOLON (Mlle S.). Présence de cellules de Mott chez les rats infectés de *Trypanosoma gambiense*.

(*) Les mesures de contingentement du papier de presse et l'importance des travaux que nous recevons nous mettent dans l'obligation de différer l'impression de certaines communications et de certains mémoires. Ces communications ou ces mémoires seront publiés dans les numéros à venir des Bulletins *dans l'ordre où ils auront été reçus*. Afin d'assurer une prise de date aux travaux ainsi reportés, ceux-ci sont mentionnés dans cette rubrique relative à l'ordre du jour des séances.

SÉANCE DU 12 AVRIL 1944

Présidence de M. E. Roubaud

Giroud (P.) et Sureau (B.). Genèse des agglutinines cutanées chez le lapin inoculé par voie dermique avec le virus typhique. — Joyeux (Ch.). Résultats comparés des palpations de rates faites dans les régions soudanaise et de Haute-Guinée. — Nouvel (J.). Nouveaux cas de pseudotuberculose du singe, constatés sur des Babouins (*Papio papio*, Desm.). — Poirier (M.). Considérations sur un cas d'ascaridiose. — Roubaud (E.), Stéfanopoulo (G.), Duvolon (Mlle S.). Etude, chez le Rat blanc, d'une souche neurotrope de *Trypanosoma gambiense*.

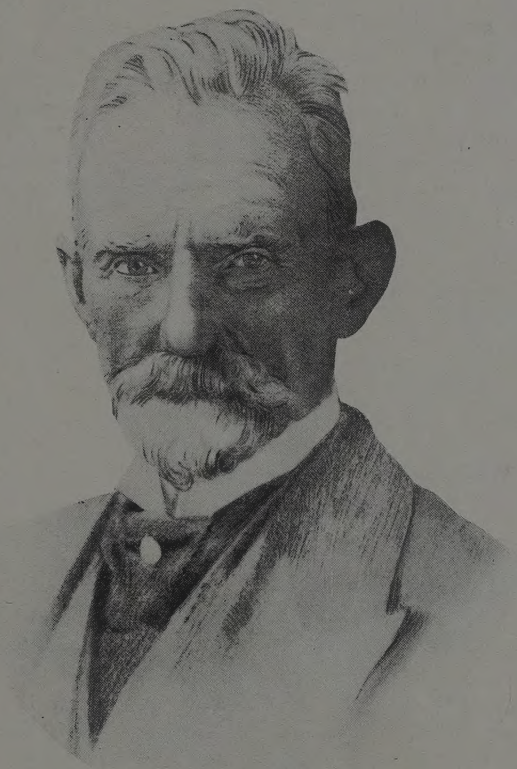
NÉCROLOGIE

E.-L. BOUVIER
(1856-1944)

Le Président :

Mes chers Collègues,

Une perte profondément sensible est venue, le 21 janvier dernier, attrister nos milieux scientifiques : Eugène Louis Bouvier, Professeur honoraire au Muséum d'Histoire Naturelle, Membre de l'Institut et de l'Académie d'Agriculture, Commandeur de la Légion d'Honneur, ancien Membre du Conseil de l'Institut Pasteur et Membre d'Honneur de notre Société, a succombé, à 88 ans d'âge, dans sa modeste résidence de Maisons-Laffitte. Depuis l'été dernier, les atteintes de l'âge et de la souffrance étaient venues le condamner à une retraite forcée à laquelle son activité et la vigueur demeurée intacte de sa belle intelligence ne l'avaient pas et ne nous avaient pas préparés. Tous ceux qui ont connu E.-L. Bouvier dans le cours de son existence, comme ceux qui l'ont approché vers les derniers temps de celle-ci, savent, en effet, quelles extraordinaires ressources de volonté et de vie étaient en lui, sous des apparences trompeuses de fragilité ; combien il était prompt à surmonter les défaillances physiques qui, souvent, paraissaient l'abattre, au point de nous inspirer des inquiétudes. Sa mince figure ravagée, aux traits volontaires, aux méplats profondément



E.-L. BOUVIER
(1856-1944)

creusés, traduisait la longue pratique du labeur austère. Mais le regard clair et souriant qui la détendait, en laissant percevoir toute l'animation de la vie intérieure, décelait aussi l'optimisme serein qui n'a cessé de le dominer. Nous ne l'avons pas vu vieillir. Jusqu'au seuil de la mort la vigueur étonnante de son esprit, sa foi juvénile en l'avenir nous sont demeurées comme les gages réconfortants d'une perpétuelle jeunesse.

Toute la vie d'E.-L. Bouvier fut marquée par l'enthousiasme, la passion du travail, l'indifférence à la fatigue et à la peine, le mépris des obstacles qui pouvaient l'arrêter. Aussi a-t-il connu, au cours de sa carrière, une réussite exceptionnellement brillante malgré la rudesse des échelons qu'il lui fallut gravir. C'est, en effet, des rangs de l'enseignement primaire qu'il partit. Né en 1856 à Saint-Laurent-Grand Vaux, dans le Jura, il avait été élève à l'Ecole normale primaire de Lons-le-Saunier ; puis, à sa sortie, en 1875, il avait été nommé Instituteur adjoint dans sa région natale, à Clairvaux. En 1878 il devenait Maître adjoint à l'Ecole normale primaire de Versailles, puis en 1881 comptait parmi les élèves de la première promotion admise à l'Ecole normale primaire supérieure de Saint-Cloud. Il prit contact avec Edmond Perrier qui enseignait à cette école les Sciences naturelles et devait exercer sur sa vocation de naturaliste une influence définitive. Remarqué par ce maître, et renonçant aux avantages qu'il s'était acquis dans l'enseignement primaire, il obtint au Muséum, en 1882, une bourse d'études, puis plus tard fut nommé stagiaire dans cet Etablissement.

C'est pendant cette période que, tout en s'initiant aux recherches zoologiques, il prépara d'arrache-pied son ascension vers l'enseignement supérieur, en conquérant successivement, de 1882 à 1885, le baccalauréat ès Sciences, les deux licences : physiques et naturelles, puis finalement l'agrégation des Sciences naturelles où il fut reçu premier. Deux ans plus tard il devenait Docteur ès Sciences, après une thèse particulièrement brillante. Mais il ne s'arrêta pas là, et devant la perspective d'un concours d'agrégation prochain, pour l'histoire naturelle, à l'Ecole de Pharmacie de Paris, il prit ses inscriptions, devint Pharmacien de 1re classe et, en 1889, se faisait recevoir Professeur agrégé, le premier au classement sur de nombreux candidats.

C'est en 1895, à trente-neuf ans, qu'il devint Professeur au Muséum. Il succédait à Emile Blanchard comme titulaire de la Chaire des Animaux Articulés ou Arthropodes, Chaire qui devait plus tard être restreinte à l'Entomologie pure. Cette étonnante progression, au cours de laquelle il ne connut que des succès rapides, témoigne d'une aptitude au travail singulière et de mérites exceptionnels.

Ces mérites, il devait bientôt également les affirmer, d'une autre manière, au cours de ses propres recherches de zoologiste. Ce n'est pas le lieu de détailler son œuvre qui s'est imposée non seulement par le nombre et la valeur des travaux, dont beaucoup ne tardèrent pas à devenir classiques, mais aussi par leur étendue. Il a touché à un ensemble extrêmement vaste d'organismes : Vertébrés, Mollusques, Crustacés, Insectes, Onychophores, etc..., dont il a étudié l'anatomie interne ou l'organisation externe en s'efforçant toujours de mettre en valeur les lois de l'évolution ou de l'adaptation. Je ne saurais insister ici sur ces travaux qui ont fait de lui un grand zoologiste, d'un modèle aujourd'hui disparu, mais il me paraît utile de rappeler la part importante qu'il a prise, en tant que Professeur d'Entomologie au Muséum, au développement des recherches relatives aux Insectes piqueurs susceptibles d'intervenir dans la transmission des infections tropicales.

Depuis les mémorables découvertes qui ont enrichi, vers la fin du siècle dernier et le début de celui-ci, le patrimoine de la médecine et de l'hygiène en mettant définitivement en lumière la valeur du rôle joué, dans la transmission des affections microbiennes ou parasitaires du sang, par les Arthropodes hémophages, l'attention des parasitologues avait été puissamment éveillée sur cette catégorie de vecteurs éventuels de maladies. E.-L. Bouvier comprit immédiatement la nécessité de développer en France les études sur ces organismes et s'efforça de grouper autour de lui, dans sa sphère d'action du Muséum, de jeunes spécialistes de l'Entomologie qu'il orienta vers les Insectes piqueurs. Pendant un certain nombre d'années, il consacra au Muséum et à l'Institut Pasteur une série de leçons et de démonstrations d'Entomologie, à l'usage des médecins ou des hygiénistes coloniaux. Lorsque, en 1906, fut décidé l'envoi en Afrique Equatoriale française, sous les auspices de la Société de Géographie, d'une Mission scientifique pour l'étude de la Maladie du Sommeil et des Glossines, il rédigea, d'accord avec A. Giard, le programme des recherches d'ordre zoologique sur lesquelles devaient porter, à côté des recherches d'ordre plus strictement médical, les travaux de cette Mission.

Qu'il me soit permis, à cette occasion, d'évoquer le souvenir du Maître aux qualités de cœur si profondes, qui me confia plus particulièrement le soin de ces études, et, par là, décida de ma spécialisation scientifique et de mon avenir. Ce n'est pas sans émotion que je me souviens de cette période déjà lointaine de mon existence et de la part qu'il prit à mes recherches par ses encouragements et ses conseils. E.-L. Bouvier ne cessa jamais d'ailleurs de s'intéresser à ses élèves ou collaborateurs. Ils trouvaient auprès de lui le réconfort d'une amitié sûre et d'une haute conscience, d'un

esprit droit, plein de feu et de foi, qui s'efforçait de leur communiquer sa flamme. Tous ont reçu de lui, au cours de leur carrière, maintes preuves d'affection et de sollicitude et celui qui fut l'un des siens ne saurait l'oublier. Son abord simple, la chaleur de ses convictions qui s'exagérait souvent lorsqu'il laissait librement parler son cœur, rendaient son commerce infiniment sympathique.

S'il aimait les jeunes et leur effort, il était pour lui-même un enthousiaste de la recherche. Le labeur du laboratoire a éclairé sa vie d'une flamme ardente et pure. Il y a cherché jusqu'à la fin l'apaisement aux soucis extérieurs, comme aux deuils et aux chagrins familiaux qui l'avaient si durement atteint : perte de deux filles à l'aube de leur jeunesse, et, voici quelque cinq ans, celle de sa femme. « Nous ne sommes jamais plus heureux que dans notre laboratoire », disait-il un jour, parlant du désintéressement naturel à l'homme de science et des compensations qu'il trouvait dans le libre épanouissement de ses goûts scientifiques.

Cet attachement passionné qu'il portait à son laboratoire, s'il le rendait avare de son temps, ne l'empêchait pas, d'ailleurs, d'être assidu aux séances des Académies ou des groupements auxquels il appartenait. En particulier, il ne cessa de porter aux réunions du Conseil de l'Institut Pasteur, pendant de longues années, l'intérêt le plus attentif.

Le goût d'E.-L. Bouvier pour le travail scientifique s'est exprimé par maints exemples saisissants, dont on me permettra de citer quelques-uns. En 1918, les différents groupes d'Arthropodes autres que les Insectes ayant été détachés de son service du Muséum, il avait brusquement délaissé la spécialisation longuement poussée qu'il s'était notamment acquise dans l'étude des Crustacés, pour se mettre, sur le tard, à l'étude des Insectes. Et il avait orienté ses efforts vers la connaissance de certains types de grands papillons sériciqènes, les Saturnides, encore très insuffisamment connus et dont les collections de notre Etablissement National renfermaient nombre de représentants, insuffisamment identifiés. Après douze années de ce labeur spécial, il faisait paraître, en 1931, c'est-à-dire à 75 ans d'âge, une première Monographie de plus de 300 pages sur les Saturnioïdes normaux, dans laquelle 210 espèces étaient étudiées. Puis, de 1931 à 1938, il produisit successivement sur le même sujet cinq autres Mémoires, sans compter les communications plus secondaires. Pour réaliser cette magistrale révision des Saturnides, il mit en œuvre non seulement les collections nationales, mais celles des autres Musées, allant en particulier lui-même, sur place, étudier les collections américaines.

Ce devait être là, dans sa pensée, son dernier travail. Ce ne le fut pas. Après avoir achevé cette œuvre à laquelle il s'était voué

pour le bien de son Service, désormais dégagé du souci de sa Chaire, il s'était remis, âgé de plus de 80 ans, à ses études familières sur les Crustacés et il avait entrepris, pour la Faune de France, la publication d'une « Monographie des Décapodes marcheurs ». En 1938, le livre était prêt pour l'impression, lorsqu'il en égara les feuillets manuscrits, au cours d'un voyage dans Paris. Le manuscrit perdu, sans adresse, dans un wagon du Métropolitain, ne put être retrouvé. L'auteur ne possédait aucun double du document. Loin de se laisser abattre par la perte de plusieurs années d'efforts, E.-L. Bouvier n'hésita pas un instant à se remettre immédiatement au travail, bénissant même son infortune en pensant qu'elle allait lui permettre de mieux refaire son œuvre. Et, au début de 1940, l'ouvrage paraissait sous une forme impeccable : un livre de près de 400 pages, avec 14 planches hors-texte et 222 figures. A la fin de la Préface, l'auteur avait écrit : « Issu d'une longue expérience ce volume a été produit en pleine allégresse. Et je dois une profonde gratitude au Maître Suprême de toutes choses qui m'a laissé le temps et les moyens de le conduire au terme, en dépit des années ». Il avait alors près de 84 ans.

L'Académie des Sciences dont il était, depuis quelques années, le doyen d'élection — il y avait été élu en 1902 et l'avait présidée en 1925 — tint à honneur de rendre un hommage à l'œuvre scientifique si magnifiquement soutenue d'E.-L. Bouvier. Elle lui décerna, en 1942, l'une de ses plus hautes récompenses, le Prix Albert de Monaco.

La vie tout entière d'E.-L. Bouvier peut servir d'exemple. C'est une grande, une très grande figure qui disparaît, où se trouvaient unies, dans un ensemble exceptionnellement sympathique, les qualités de l'homme et celles du savant : la simplicité, la franchise du cœur, le jugement, l'enthousiasme, l'amour du travail, le désintéressement.

La Société n'oubliera pas que depuis ses origines E.-L. Bouvier était inscrit parmi ses Membres d'honneur. Elle conservera fidèlement et pieusement son souvenir.

Elle s'incline profondément devant la douleur des siens.

COMMUNICATIONS ET MÉMOIRES

CONTRIBUTION A L'HISTO-PATHOLOGIE DE LA LÉSION PRIMAIRE D'INOCULATION ET DES LÉSIONS SECONDAIRES DU PIAN.

CHANCRE PIANIQUE. PIANIDES. PIANOMES

Par R. MONTEL (*)

En 1928 et en 1936 j'ai décrit, dans ce *Bulletin*, avec documents cliniques et bactériologiques à l'appui, la lésion primaire d'inoculation du pian : le chancre pianique, et j'ai séparé nettement cette lésion, porte d'entrée du virus, des symptômes secondaires de généralisation : pianides et pianomes. Je n'y reviendrai pas.

La conception du chancre pianique, ulcération à caractères spécifiques, a, depuis, fait son chemin. Les auteurs américains Williams 1935, H. W. Ferris et Th. B. Turner 1937 et belges Adolphe Dupont et A. Dubois 1940 l'admettent, Galliard (*Nouvelle pratique dermatologique*), Botreau-Roussel, Farges et Mlle Gauthier-Villars l'ont critiquée ; ces derniers affirment que la lésion d'inoculation du pian ne diffère en rien du pianome secondaire. Botreau-Roussel en 1938 écrit : « Montel est à peu près le seul à décrire un chancre pianique absolument différencié des lésions secondaires » et ajoute plus loin « pour nous résumer, il n'y a pas de chancre pianique... » mais il donne, dans le même article, des reproductions photographiques de « lésion initiale » et des descriptions de lésions primitives qui ressemblent singulièrement à l'ulcération que j'ai décrite sous le nom de chancre pianique et diffèrent essentiellement du pianome secondaire. Galliard admet ma conception mais il se maintient dans l'antique confusion : maman pian, chancre pianique, pianomes, lésions identiques.

Mon but actuel est d'exposer les résultats de l'étude histo-pathologique de 13 biopsies de lésions pianiques concernant 6 chancres, 2 pianides secondaires, 5 pianomes. Ce matériel a été recueilli, en Cochinchine, sur des malades chez lesquels l'aspect clinique, les réactions sérologiques, la présence du tréponème dans les lésions, l'action thérapeutique, ne laissaient aucun doute sur le diagnostic. J'aurais voulu donner en même temps leurs observations cliniques

(*) Séance du 13 octobre 1943.

détaillées mais les événements actuels ne me l'ont pas permis. J'ai dû m'en tenir aux notions succinctes fournies par les étiquettes accompagnant les pièces.

I. — Chancre pianique : lésion primaire d'inoculation

C. 494. — Le van My..., Annamite, homme, 21 ans. Chancre pianique du pied datant de 20 jours. — On constate une *ulcération centrale* intéressant la totalité de l'épiderme qui est remplacé par un exsudat leucocytaire et hémorragique abondant. Au-dessous les capillaires du derme papillaire sont dilatés, très nombreux (néoformation capillaire) parfois oblitérés, souvent bourrés de polynucléaires surtout *éosinophiles*, leur endothélium est proliférant, les cellules sont turgescentes, les noyaux sont souvent bourgeonnants. Les vaisseaux sont entourés de manchons de leucocytes variés en diapédèse parmi lesquels se voient de nombreux polynucléaires éosinophiles et des cellules réticulaires.

A la limite de l'ulcération l'épiderme est épaissi : *hyperacanthose*. On constate de l'œdème, de l'exosérose, de l'exocytose, les cellules migratrices, polynucléaires surtout, envahissent l'épiderme et cheminent entre les cellules malpighiennes. Les prolongements interpapillaires sont allongés, épaissis en massue et s'anastomosent entre eux. Le pigment a disparu.

Dans le derme papillaire, sous l'ulcération et à proximité de ses bords, on constate de nombreux amas denses, de plasmocytes périvasculaires *mêlés de lymphocytes et de polynucléaires* (éosinophiles surtout). *Les plasmocytes ne forment nulle part une couche continue, homogène* : plasmome. Entre les amas plasmocytaires se voient de nombreux raptus hémorragiques, mais c'est la cellule histiocytaire à noyau clair, allongé, encoché qui domine, surtout dans les papilles dermiques. L'infiltrat ne dépasse guère le derme papillaire.

Les préparations à l'orcéine montrent une *disparition totale des fibres élastiques* sous l'ulcération ; en dehors d'elle les fibres élastiques sont rares, leur orientation est désordonnée, leurs dimensions réduites.

A la partie profonde du derme on constate *une réaction fibreuse nette, le derme est congestionné et sclérosé* avec de nombreuses cellules conjonctives en voie de dégénérescence.

D. 311 (Planche II, fig. 1). Annamite, homme. Chancre pianique de la malléole externe datant de 3 mois. *Présence d'une ulcération*. Sur ses bords, désorganisation et dégénérescence de la couche cornée, parakératose. Au-dessous, dislocation et soulèvement comblés par des polynucléaires infiltrés. *Hyperacanthose monstrueuse*, les anastomoses des prolongements épidermiques donnent un aspect en *grillage de métal déployé*. Les lésions épidermiques sont les mêmes que dans le cas précédent : à la partie superficielle de l'ulcération on voit des débris de prolongements épidermiques conservés après abrasion des couches superficielles. On constate l'existence de nombreuses *logettes intraépidermiques à polynucléaires* altérés formant *micro-abcès*. Nombreuses mitoses dans la basale, la vitrée a disparu. Les cellules basales sont effilochées et disloquées par l'œdème et l'exocytose.

On note une *congestion intense* de la zone papillaire avec raptus hémorragique, les néo-capillaires sont nombreux, leurs endothéliums sont tuméfiés, leurs parois épaissies. Au niveau de l'ulcération, sous un

épais exsudat formé de polynucléaires et de lymphocytes où voit *un mélange inordonné de plasmocytes nombreux en amas périvasculaires, de polynucléaires (éosinophiles surtout), de lymphocytes et d'histiocytes.* Les vaisseaux sont *bourrés* d'éosinophiles. On rencontre de nombreux amas isolés de plasmocytes presque à l'état de pureté. Ces dernières cellules se font de plus en plus rares et de plus en plus mélangées à d'autres cellules à mesure que l'on s'éloigne de l'ulcération latéralement et en profondeur. On voit encore des plasmocytes dans les papilles mais ils sont rares, les histiocytes dominent. Pas de cellules épithélioïdes, pas de cellules géantes. L'infiltrat se cantonne dans le derme papillaire.

Réaction fibreuse du derme profond. Sclérose périveineuse et endophlébite.

949. — Nguyen thi Thanh. Femme annamite, 47 ans. Biopsie triangulaire d'un chancre pianique du pied. *Hyperacanthose* avec allongement considérable des crêtes interpapillaires qui s'anastomosent largement. L'épiderme recouvre un tissu de granulation d'allure très inflammatoire. Absence de cellules géantes et épithélioïdes. De nombreux lymphocytes et polynucléaires ont pénétré dans la couche de Malpighi, la basale est déchiquetée : exosérose, exocytose, spongiose, œdème.

La partie ulcérée où l'épiderme a complètement disparu est remplie, dans sa partie superficielle, par un amas de globules rouges, de polynucléaires et de lymphocytes tous plus ou moins altérés. Les logettes à polynucléaires (micro-abcès) sont nombreuses.

Derme papillaire fortement œdémateux, occupé par un infiltrat polymorphe formé de polynucléaires, de plasmocytes et de fibroblastes, nombreux plasmocytes dans les papilles en manchon autour des vaisseaux ou en coulées suivant les vaisseaux. Dans le derme moyen : lésions analogues, des poussées de congestion active avec de nombreux raptus hémorragiques le dissocient. *Tous les vaisseaux sont dilatés,* leurs parois sont épaissies, les endothéliums turgescents. Les faisceaux conjonctifs sont désunis, *le tissu élastique a disparu.* L'infiltration conserve partout des caractères de diffusion sans localisation vasculaire nette et de polymorphisme : *polynucléaires, plasmocytes, macrophages, fibroblastes mélangés.* Les plasmocytes sont nombreux dans la partie superficielle, en certains points ils forment des amas. Dans la partie profonde ils disparaissent, les lymphocytes et les histiocytes sont seuls représentés.

C. 481. — Le van Thuan. Homme annamite, 13 ans. Chancre pianique du pied gauche. On retrouve les mêmes lésions que pour les cas précédents. La stase sanguine avec exsudats fibrineux est plus marquée. La réaction leucocytaire n'atteint la basale épidermique qu'en certains endroits où l'on observe de véritables failles de l'épiderme bourrées de leucocytes, polynucléaires surtout, mais elle plonge profondément dans le tissu cellulaire sous-cutané. *L'éosinophilie est très marquée,* les vaisseaux sont *bourrés d'éosinophiles.* Les plasmocytes sont nombreux dans l'infiltrat du derme sous-papillaire, avec tendance à former en profondeur une couche continue mais ils ne dominent pas et *ils sont encore très mélangés* à des mononucléaires, des polynucléaires et des histiocytes.

La trame élastique a disparu sous l'ulcération et au voisinage de ses bords. A la partie profonde, sous l'ulcération, on constate une *importante réaction fibreuse.*

C. 538. — Tran van Ky. Homme annamite. Chancre pianique typique datant de 5 mois. *Epiderme très épaissi.* Les bourgeons épidermiques en boudin compriment les papilles très effilées, le *pigment a disparu* et on voit dans le derme superficiel *de nombreuses cellules rameuses chargées de pigment.* En général, les lésions sont les *mêmes que dans les cas précédents.* Dans les papilles les vaisseaux dilatés sont *bourrés d'éosinophiles.* Les plasmocytes mêlés de mononucléaires et de polynucléaires sont abondants dans les papilles et forment dans le derme papillaire un barrage continu *mais encore mêlé de cellules migratrices* (éosinophiles surtout) et d'histiocytes.

Nombreux noyaux pycnotiques et *sclérose du derme profond* (amorce de cicatrisation ?).

C. 483. — Nguyen van Qui. Annamite, 12 ans. Chancre pianique en voie de cicatrisation. Couche superficielle de l'épiderme érodée, épiderme épaissi très infiltré de polynucléaires, éosinophiles très nombreux, noyaux pycnotiques en grand nombre. Mêmes lésions d'œdème (exosérose et exocytose) que dans les cas précédents. Les capillaires des papilles sont dilatés, tuméfiés, néoformés et bourrés d'éosinophiles. Hyperkératose et parakératose de l'épiderme sur les bords de l'ulcération. Derme très infiltré de polynucléaires. *Pas de plasmocytes. Sclérose des couches profondes.*

En résumé les lésions histo-pathologiques du chancre pianique sont caractérisées par une *ulcération* détruisant les couches superficielles de l'épiderme qui présente, en bordure, une *hyperacanthose* marquée avec *dépigmentation.* L'épiderme est envahi par de nombreuses cellules mobiles formant coulées et logettes, il est disloqué par l'œdème et les filaments d'union ont tendance à disparaître, la basale est effilochée, la vitrée détruite.

Sous l'ulcération on voit une infiltration dense de cellules migratrices : lymphocytes et polynucléaires (éosinophiles surtout) avec raptus hémorragiques. Plus bas l'infiltration est constituée par un *mélange inordonné* de plasmocytes, de polynucléaires, de lymphocytes et d'histiocytes (cellules rameuses mélanophores). L'*éosinophilie* est très marquée. Par places les plasmocytes, formant des amas plus denses, se groupent autour des vaisseaux mais sont *toujours mélangés avec d'autres cellules. Il n'y a pas de barrage continu de plasmocytes à l'état pur (plasmome).* Dans les papilles et dans le derme superficiel on constate des lésions de *congestion intense* avec capillaires néoformés, dilatés, à endothéliums turgescents et souvent bourrés d'éosinophiles. Plus profondément les plasmocytes et les polynucléaires disparaissent et on ne trouve plus que des lymphocytes, des histiocytes et quelques rares polynucléaires éosinophiles.

Sous l'ulcération, et à son voisinage, le tissu élastique est détruit ou disloqué. *Dans la partie profonde du derme il y a toujours un certain degré de sclérose.* Nous n'avons jamais rencontré de cellules géantes.

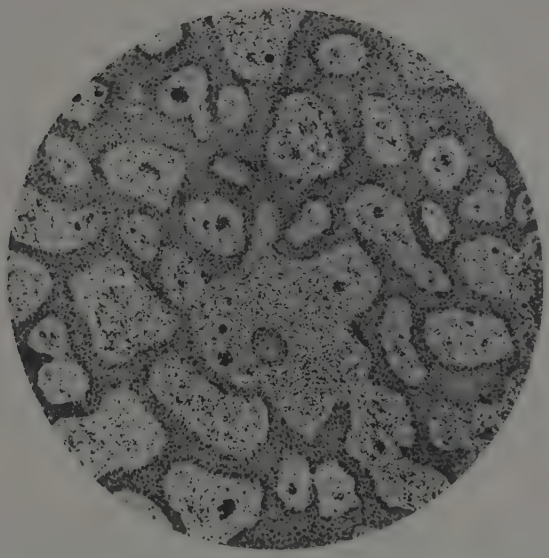


Fig. 1. — D. 311. — Chancre pianique datant de 3 mois. Hyperacanthose monstrueuse en grillage sur le bord de l'ulcération avec anastomose des prolongements interpapillaires. Dilatations et néoformations vasculaires. Gr. : 90.

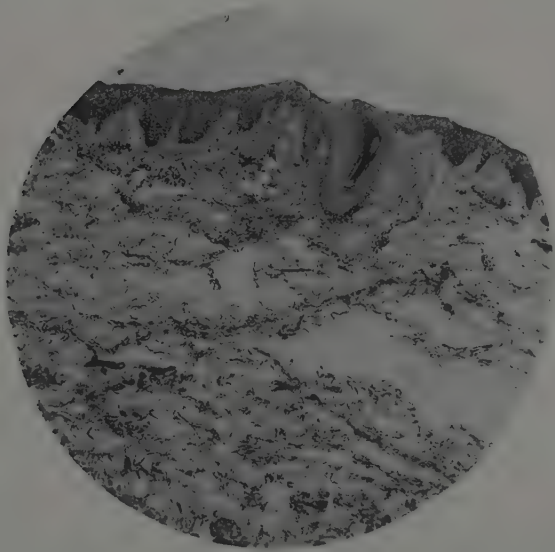


Fig. 2. — C. 492. — Pian lichénoïde secondaire. Simple épaississement de l'épiderme, basale effilochée à cellules pycnotiques, épiderme pénétré par quelques cellules mobiles. Infiltrat peu abondant histio-lymphocytaire, pas de plasmocytes. Gr. : 35.

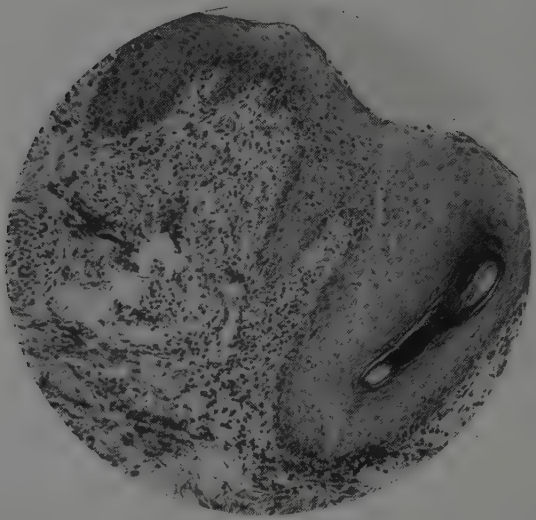


Fig. 3. — C. 492. — Même lésion. Gr. : 140 (Même légende que figure 2).

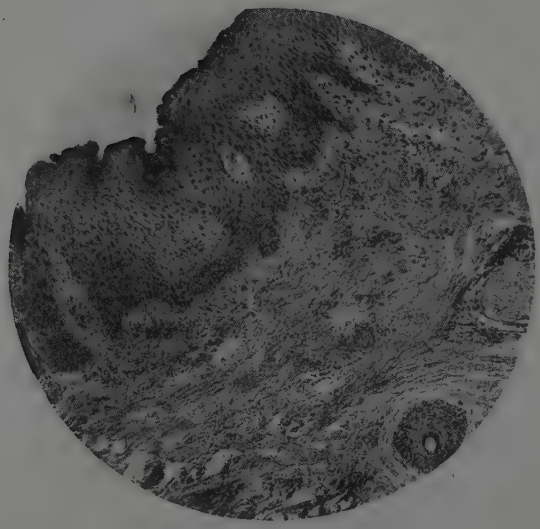


Fig. 4. — D. 310. — Lésion secondaire papulo-squameuse apparue 20 jours après le chancre. Simple épaississement de l'épiderme qui est pénétré par les cellules mobiles, en certains points on voit des micro-abcès et des cheminées d'infiltration cellulaire, infiltrat dermique minimum histio-lymphocytaire. Gr. : 120.

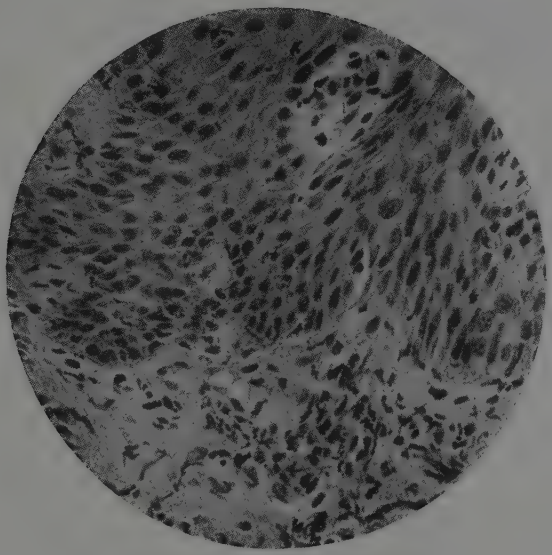


Fig. 5. — D. 310. — Même lésion. Gr. : 700 pour montrer l'infiltrat.

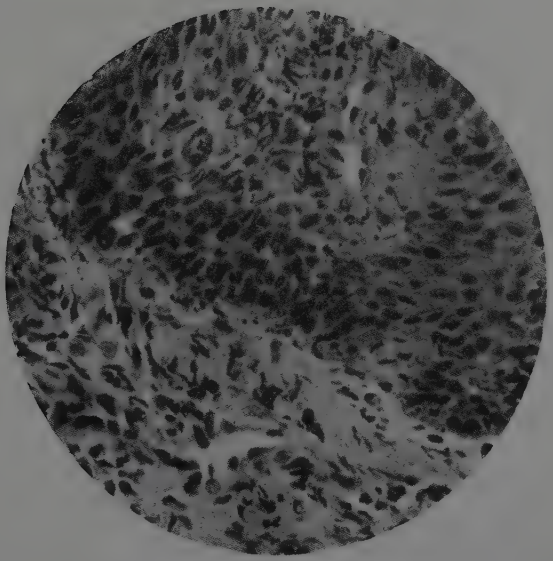


Fig. 6. — D. 310. — Même lésion. Gr. : 750. Infiltrat histio-lymphocytaire dermique et micro-pustule épidermique.

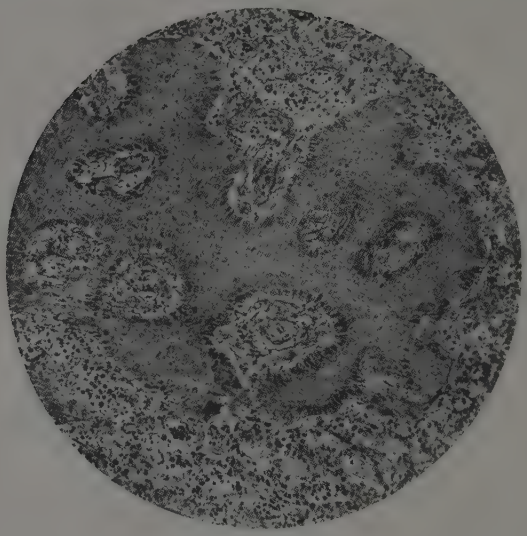


Fig. 7. — D. 309. — Pianome typique du scrotum. Hyperacanthose monstrueuse. Dislocation et altération de la basale. Œdème du derme papillaire. Gr. : 140.

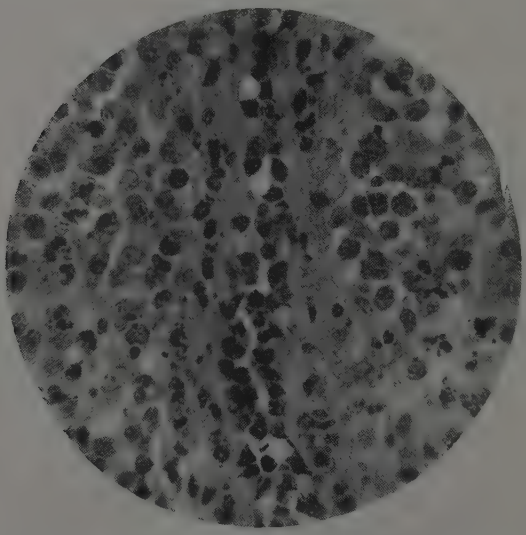


Fig. 8. — C. 539. — Pianome apparu 2 mois après le chancre. Vaisseau bourré d'éosinophiles. Infiltration plasmocytaire. Gr. : 750.

Quand la lésion est ancienne (C. 528) ou qu'il y a tendance à la cicatrisation (C. 483) les plasmocytes sont moins nombreux ou disparaissent, la sclérose du derme profond s'accentue.

Il s'agit donc d'une lésion inflammatoire (granulome) aigüe congestive dans laquelle la présence de plasmocytes souligne un caractère de toxicité, dont la tendance est nettement épidermotrope, et qui s'accompagne de sclérose du derme profond.

Dans aucun de nos chancres nous n'avons constaté de véritable papillome.

Rappelons ici que Levaditi et Nattan-Larrier, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, 1908, ont relaté une observation d'Européen qui présenta nettement un chancre pianique « ulcération à fond rosé non indurée, croûteuse, non suppurée, sans adénopathie » à la base de la verge. Dix jours après ont débuté les lésions secondaires de généralisation : pianomes.

Ces lésions inoculées au chimpanzé ont donné après 52 jours d'incubation une plaie ovalaire, croûteuse, à surface granuleuse et bourgeonnante (chez un deuxième chimpanzé l'incubation a été de 24 jours, chez un *Macacus cynomolgus* de 34 jours).

Histologiquement la lésion du premier chimpanzé a montré qu'il *n'y avait pas de véritable papillome* mais une ulcération profonde, térébrante. Le derme était infiltré par un mélange cellulaire de mononucléaires, de plasmocytes et de polynucléaires, les vaisseaux n'étaient pas profondément altérés comme ils le sont dans la syphilis. Ces lésions rappellent celles que nous avons constatées dans le chancre pianique de l'homme, elles en diffèrent par la présence de nombreuses cellules géantes.

Castellani (1908) donne du chancre pianique chez le singe une description analogue, il dit notamment « numerous typical plasmacells formed diffusely with not definite arrangement ».

II. — Pianides secondaires

Ce sont des lésions serpigineuses, polycycliques, pityriasiformes, lichénoïdes, papulo-squameuses, micro-pustuleuses, furfuracées à aspect ansérin avec desquamation farineuse. Elles apparaissent après la roséole pianique entre la lésion primaire : chancre, et les lésions secondaires de généralisation : pianome framboesiforme. Une bonne photographie de ces lésions empruntée à ma collection personnelle, illustre l'article Pian du *Précis de médecine coloniale* de Ch. Joyeux et A. Sicé, p. 589, elle a été étiquetée à tort : « *pianomes furfuracés* » par ces auteurs, *c'est une pianide secondaire.* Voir aussi la planche VIII A de ma communication de 1928 (ce *Bull.*).

C. 492 (planche II, fig. 2, planche III, fig. 3). — Nguyen van Sa, Annamite. *Pian secondaire lichénoïde.* Amincissement des couches cornées épidermiques. Dislocation de la vitrée et des couches profondes où se voient de nombreuses cellules vacuolaires effilochées à noyaux pycnotiques. *Disparition du pigment.* Dans le derme papillaire présence de cellules rameuses chargées de pigment. En certains points, l'épiderme, épaissi, est pénétré par de rares cellules mobiles : *micro-pustule.* C'est en ces points que la dépigmentation est la plus marquée. Peu d'éosinophiles, pas de polynucléaires basophiles, sauf dans les vaisseaux où ils dominent. Infiltration lymphocytaire et histiocytaire très légère des couches superficielles groupée autour des capillaires et des follicules pileux. *Pas de plasmocytes.*

D. 310 (planche III, fig. 4, planche IV, fig. 5 et 6). — Vo thi Chuch, fillette annamite, 3 ans, lésion secondaire papulo-squameuse apparue 20 jours après le chancre.

Épiderme peu modifié bien que, déjà, légèrement épaissi, il soit pénétré par des leucocytes, polynucléaires surtout, en un point très limité où se voit un groupement de polynucléaires (micro-pustule). En ce point, et exclusivement, les couches superficielles de l'épiderme ont disparu (squame?), la basale est effilochée et la dépigmentation est nette. Par endroits se voient de véritables cheminées d'infiltration, la pigmentation est normale.

Dans le derme superficiel on voit quelques traînées vasculaires superficielles formées surtout d'*histiocytes et de lymphocytes* avec quelques polynucléaires. *Pas de plasmocytes.* Cet infiltrat est bien plus marqué sous les points où l'épiderme est envahi.

Dans sa structure générale cette lésion ressemble à une papule syphilitique dont l'infiltrat ne serait pas très abondant.

En résumé les pianides secondaires sont caractérisées par un simple épaississement de l'épiderme sans hyperacanthose nette, les cellules migratrices ne pénètrent l'épiderme qu'en des points très limités, *micro-pustules* qui pourraient bien être *en miniature l'ébauche de futurs pianomes.* Il y a *dépigmentation.* L'infiltrat, peu abondant, est surtout périvasculaire et péripilaire, il est *superficiel* et constitué par des *lymphocytes et des histiocytes* avec rares polynucléaires. *Le plasmocyte manque complètement* dans nos coupes. H. W. Ferris and T. B. Turner ont trouvé à l'examen de lésions analogues quelques rares plasmocytes : « a few plasmacells ». Il n'y a pas de réaction fibreuse du derme profond. Pas de cellules géantes.

C'est à dessein que nous avons multiplié les microphotographies concernant ces lésions dont l'histologie n'a pas encore été décrite.

III. — Pianome ou framboesia

Lésion secondaire de généralisation.

C. 484. — Nguyen van Qui. Annamite, 12 ans. *Lésion jeune framboesiforme* apparue 2 mois 1/2 après le chancre.

Hyperacanthose légère. Pénétration de nombreux polynucléaires dans

l'épiderme. Congestion et hémorragies au niveau des papilles. Petits foyers réactionnels à divers étages du derme formés de leucocytes divers et de cellules réticulaires et généralement groupés autour de vaisseaux à endothéliums proliférants. Capillaires dilatés. *Absence de plasmocytes* (peut-être lésion trop jeune ou biopsie trop superficielle). L'infiltration ne va pas au delà du derme papillaire. Les caractères histo-pathologiques de ce pianome jeune le *rapprocheraient des pianides*, c'est peut-être une forme de transition.

D. 309 (fig. 9). — Le van Sinh. Annamite, 15 ans. Pianome *typique* du scrotum. *Epiderme végétant, hyperacanthose monstrueuse* avec anastomoses des crêtes interpapillaires et inclusions cornées analogues à celles de l'épithélioma, les prolongements sont épaissis, renflés, massués. L'épiderme est disloqué, boursouflé, pénétré en tous sens par les polynucléaires (*micro abcès*). Les filaments d'union ont disparu (œdème), *le pigment n'existe plus.* On voit de très nombreuses cellules rameuses mélanophores dans le derme superficiel. *Les éosinophiles dominent.*

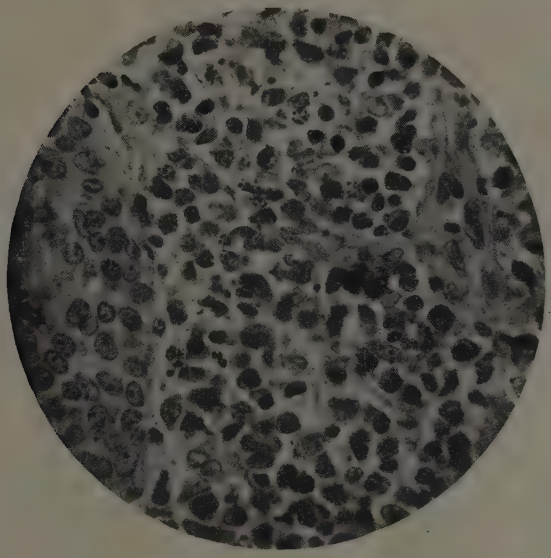


Fig. 9. — C. 539. — Même lésion que figure 8.
Infiltration plasmocytaire du derme papillaire. Gr. : 750.

L'infiltrat dermique est intense, la densité nucléaire très grande, à son étage supérieur le derme est bourré de polynucléaires (éosinophiles surtout). *Au-dessous existe un barrage dense et continu de plasmocytes* avec quelques lymphocytes, histiocytes et nombreux éosinophiles. Les plasmocytes remontent en coulées périvasculaires dans les papilles. Il y a prolifération et dilatation vasculaire, les capillaires sont dilatés et *bourrés d'éosinophiles.* Autour d'eux les plasmocytes se groupent en

manchons, les endothéliums réagissent fortement. La diapédèse est intense surtout dans les papilles.

A la partie profonde du derme il n'y a plus que des histiocytes et des lymphocytes.

La couche musculaire (dartos) est dissociée par l'infiltration et la *sclérose*.

C. 539 (planche IV, fig. 7 et 8). — Hô thi Thuong. Annamite. Pianome apparu deux mois après le chancre.

Il ne subsiste que des vestiges de prolongements épidermiques s'enfonçant profondément dans le derme (hyperacanthose). Il existe une ulcération et, autour d'elle, une squame-croûte parakératosique bourrée de polynucléaires, d'éosinophiles et de lymphocytes. A la périphérie de la lésion l'épiderme est dépigmenté et on voit de nombreuses cellules rameuses mélanophores dans le derme superficiel à proximité de la basale. Des lymphocytes et des polynucléaires, éosinophiles surtout, remplissent de nombreuses failles creusées à travers l'épiderme disloqué. Entre les vestiges épidermiques se voient des éléments réactionnels en majorité polynucléaires, *éosinophiles surtout*, plasmocytes plus profondément. Dans l'infiltrat des papilles et du derme le *plasmocyte domine complètement*. En certains points *c'est une mosaïque, un carrelage de plasmocytes en barrage dermique, épais, dense, continu (plasmome) et sans mélange d'autres cellules* à l'exception de quelques rares éosinophiles. Les capillaires néoformés, congestionnés et dilatés sont nombreux, leurs épithéliums sont turgescents avec noyaux bourgeonnants. La stase vasculaire est marquée, les vaisseaux sont *littéralement bourrés d'éosinophiles* qui prennent dans leur lumière un aspect polyédrique par pression réciproque. La diapédèse intense est constituée surtout par des manchons de polynucléaires éosinophiles et de plasmocytes. Dans la partie profonde du derme, au delà du barrage plasmocytaire, l'infiltration peu abondante est composée surtout de lymphocytes et d'histiocytes, les éosinophiles y sont encore nombreux. Les plasmocytes se raréfient à mesure que l'on va vers la profondeur. A ce niveau on observe des modifications des noyaux des cellules avec tous les intermédiaires jusqu'au noyau caractéristique du plasmocyte.

C. 463. — Bui Luan. Annamite, 36 ans. Pianome très végétant développé sur un ancien chancre pianique du genou. Structure de papillome angiomateux riche en globes épidermiques et très infecté, *hyperacanthosique*. Derme très infiltré de polynucléaires avec capillaires néoformés à endothélium très irrité, boursouflé, bourrés d'éosinophiles que l'on surprend en diapédèse. *Les plasmocytes dominent* dans la partie superficielle du derme mais ils sont en amas inordonnés ne formant pas de nappe continue et sont très mélangés avec des lymphocytes et des polynucléaires.

Cette coupe présente un aspect intermédiaire entre celui du chancre pianique et celui du pianome en correspondance avec l'évolution clinique qui est celle d'un chancre pianique pianomisé secondairement.

En résumé dans le pianome, véritable papillome sans ulcération, la *réaction hyperacanthosique de l'épiderme est monstrueuse* (anastomose des papilles et globes cornés). Il existe une squame-croûte bourrée de cellules migratrices qui ont traversé les couches

épidermiques très infiltrées, ces cellules creusent de véritables puits à travers les cellules malpighiennes. *La dépigmentation est marquée* (mélanophores rameux sous la basale). Dans le derme superficiel et papillaire très infiltré, l'image caractéristique du pianome est le *barrage plasmocytaire épais, dense, continu, homogène en mosaique, en carrelage et presque pur.* La congestion est intense, les capillaires dilatés néoformés sont bourrés d'éosinophiles, les endothéliums sont turgescents. Au-dessous du barrage plasmocytaire on ne trouve plus dans le derme profond que des histiocytes et des lymphocytes. Nous *n'avons pas vu la sclérose du derme profond si constante dans le chancre*, pas de cellules géantes.

Le pianome jeune C. 484 se rapproche par son image histo-pathologique des pianides. C'est une forme de transition entre la pianide et le pianome.

IV. — Commentaires

1° Les données histo-pathologiques exposées ci-dessus permettent-elles de faire un diagnostic microscopique différentiel entre chancre pianique, pianides et pianome ?

Il ne faut pas se dissimuler que pour donner une réponse définitivement affirmative ou négative à cette question un matériel portant sur 13 biopsies est absolument insuffisant. Il faudrait disposer pour le faire d'un nombre de biopsies beaucoup plus important en ayant soin de spécifier très nettement, pour chacune d'elles, l'âge et l'aspect clinique des lésions sur lesquelles elle a porté. Une grande confusion règne encore, à ce point de vue, sur la terminologie même, et sur le fond : en effet, de nombreux cliniciens confondent encore, au point de vue de l'aspect macroscopique, chancre pianique, maman pian, pianides et pianomes.

Il est certain, d'autre part, qu'il existe entre toutes ces lésions un lien évolutif et nosologique. Dans la syphilis, en dépit d'études microscopiques poussées très à fond, il est souvent difficile de distinguer, par les seules images histo-pathologiques, entre différentes lésions (chancre, papules, plaques muqueuses végétantes hypertrophiques, syphilides végétantes papillomateuses, condylomes) qui sont reliées entre elles par l'étiologie syphilitique et des analogies de structure : nature de l'infiltrat, hyperacanthose plus ou moins marquée. Dans sa magistrale étude de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale* Civatte écrit : « Quant aux plasmocytes leur absence, leur présence et leur abondance paraît en rapport avec l'âge de la lésion. Ces cellules semblent se substituer aux lymphocytes à mesure que le chancre vieillit », il dit aussi « à la période primaire l'allergie

n'intervient que très tard : d'où un syphilome (le chancre induré) qui restera, pendant toute son évolution, constitué surtout par des lymphocytes... le plasmocyte est le témoin de la secondarité des lésions. » Ces observations s'appliquent au pian dont l'analogie étiologique avec la syphilis est bien connue. Les liens qui unissent les différentes lésions dans les deux maladies sont indéniables. Une série ininterrompue d'images histologiques relient entre elles des lésions qui ne diffèrent que par des modifications de degré et de détail. Ces modifications ne peuvent conduire au diagnostic lésionnel par le microscope, seule la confrontation entre les images microscopiques et l'aspect clinique des lésions peut donner la clef de leur différenciation.

Ces réflexions font comprendre la conception unitaire de Botreau-Roussel, Farges et Mlle Gauthier-Villars qui n'admettent qu'un seul aspect microscopique des lésions pianiques primaires ou secondaires : chancre, pianides, pianome avec, simplement, des différences de degré dans l'acanthose, l'infiltration, la plasmocytose. Cette conception simpliste s'accorde avec leurs idées cliniques qui excluent l'existence d'un chancre pianique et n'admettent qu'une lésion primaire et secondaire du pian : le pianome ou framboesia plus ou moins modifié dans son aspect.

Jeanselme, dans sa *Pathologie exotique*, a donné une remarquable description des lésions histo-pathologiques du pian à laquelle il n'y a rien à y ajouter, mais elle s'applique de toute évidence au seul pianome ou framboesia qui, à l'époque où Jeanselme écrivait, était considéré comme la lésion unique du pian.

Les choses ne sont pas aussi simples que cela. Si toutes les lésions histo-pathologiques secondaires du pian sont liées entre elles par l'étiologie et des aspects microscopiques analogues (granulomes), il est vrai aussi que des différences existent et que l'on peut tenter, malgré l'insuffisance des données acquises, de leur décrire des caractères particuliers suivant qu'elles appartiennent à un chancre pianique, à une pianide ou à un pianome. Pour donner une définition nette de ces caractères particuliers un très grand nombre de biopsies portant sur des chancres, des pianides et des pianomes cliniquement indiscutables serait nécessaire. Nous nous croyons cependant autorisés, pour les lésions que nous avons examinées, à tenter cette différenciation en indiquant des caractères différentiels possibles en correspondance avec des aspects cliniques différents.

Entre les trois sortes de lésions que nous avons étudiées une première différenciation s'impose au premier examen. D'un côté les pianides, de l'autre le chancre pianique et les pianomes.

Les pianides présentent des caractères distinctifs précis : simple

épaississement de l'épiderme sans hyperacanthose nette, infiltration cellulaire très peu abondante composée uniquement de lymphocytes et d'histiocytes, *absence de plasmocytes*, rareté des polynucléaires, analogie avec une papule syphilitique dont l'infiltrat serait peu abondant, pas de phénomènes congestifs. Cet aspect ne permet pas la confusion entre les pianides et les lésions que nous classons sous l'étiquette de chancre pianique ou de pianome.

Entre le chancre pianique et le pianome la discrimination des images histo-pathologiques est plus difficile. On observe toute une gamme de lésions intermédiaires entre les deux. Nos observations nous permettent cependant d'admettre que le chancre pianique se distingue du pianome par l'*ulcération*, *l'absence de barrage net et continu de plasmocytes dans le derme sous-papillaire et la sclérose de l'hypoderme*. Dans le chancre les plasmocytes inordonnés se disposent en amas isolés, en nappes discontinues et sont toujours mélangés à des lymphocytes, des polynucléaires et des histiocytes ; dans le pianome, au contraire, le barrage plasmocytaire (plasmome) est continu et le plasmocyte s'y trouve à l'état de pureté sans mélange d'autres cellules. En ce qui concerne *la sclérose du derme* observée dans le chancre pianique, il convient de rappeler ici que ce chancre laisse après lui une *cicatrice indélébile* tandis que le pianome secondaire de généralisation où manque la sclérose profonde est une lésion résolutive *ne laissant pas de cicatrice*.

Comme le dit Civatte pour la syphilis, la présence, l'absence ou l'abondance des plasmocytes paraît en rapport avec l'âge de la lésion. Il en est de même dans nos observations : absents dans les pianides, les plasmocytes sont plus nombreux dans le chancre et, dans le pianome, forment un véritable plasmome continu. Ces cellules n'ont pu être retrouvées, par nous, dans un pianome jeune (C. 484) qui semble bien être une forme de transition entre la pianide et le pianome. Ils manquent aussi dans un chancre pianique en voie de cicatrisation (C. 483) avec sclérose des couches profondes. Ils manqueraient probablement aussi dans un chancre pianique à son premier début.

Dans ces deux lésions nous avons toujours constaté une éosinophilie marquée. Les capillaires des papilles et du derme superficiel sont bourrés d'éosinophiles. Ces cellules sont en si grand nombre dans l'infiltrat qu'on ne peut retenir une relation possible avec une helminthiase du porteur (si fréquente chez les indigènes). A notre avis il s'agit d'un aspect pathognomonique du pian qui est, peut-être, en relation avec le prurit.

Nous regrettons de n'avoir pu biopsier des chancres pianiques à leur premier début, l'occasion ne s'est pas présentée. Nous ne serions pas étonnés qu'à cette période on constate l'existence d'une

image analogue à celle des pianides secondaires avec un infiltrat réduit à des leucocytes et des histiocytes sans grande réaction vasculaire et sans plasmocytes. L'aspect que nous avons décrit sur la lésion primaire constituée (chancre) est la conséquence de son évolution et de son vieillissement. Le chancre le plus récent que nous avons pu biopsier datait déjà de 20 jours. A. Dupont et A. Dubois n'ont trouvé, dans un chancre datant de 15 jours, que de rares plasmocytes.

Si, à la période secondaire, le chancre se « pianomise », comme nous l'avons souvent observé en clinique, on trouve alors l'aspect classique du pianome avec son barrage plasmocytaire, épais, dense et homogène (C. 463).

En clinique nous avons vu, pendant la période secondaire, des pianomes framboesiformes « pousser » sur des pianides et nous pensons que, entre les milliers de minuscules papulo-pustules ou micro-papules composant les pianides (serpigineuses, furfuracées, lichénoïdes ou pityriasiformes), l'une d'elles peut très bien se transformer en pianome pendant que les autres guérissent spontanément ; nous avons souvent observé, en effet, au moment où l'éruption secondaire de pianomes framboesiformes est généralisée que les pianides, s'il y en avait, tendent à disparaître. Les pianides ne seraient, en somme, que des agglomérats de pianomes en miniature.

De ces pianomes à « l'état naissant » quelques rares éléments se développeraient en pianomes vrais (framboesia), tandis que l'immense majorité d'entre eux guérirait à la période secondaire de généralisation pianomateuse (allergie). Ce sont là des hypothèses à vérifier par l'examen histo-pathologique de ces lésions, à des âges et des périodes divers, mais des hypothèses utiles.

Il arrive aussi, au moment de la généralisation pianomateuse secondaire que le chancre s'affaisse, se nécrose, se creuse en une ulcération profonde et anfractueuse comme on peut le constater sur nos photographies de malades (voir pl. VIII A et IX, ce *Bulletin*, 1928). C'est un phénomène qui peut être rapproché du phénomène de Koch ou d'Artus (apparition de l'allergie). L'étude histo-pathologique de la lésion à cette période serait très intéressante à condition de la faire porter sur des biopsies larges et profondes. Nous espérons que l'occasion se présentera pour nous ou pour d'autres de la faire.

On voit par tout ce que nous venons de dire que si nous n'admettons pas, au point de vue histo-pathologique, la conception unitaire radicale de Botreau-Roussel, Farges et Mlle Gauthier-Villars nous lui reconnaissons une part de vérité. En effet, nous nous gardons de nier la filiation étiologique et pathologique, la continuité et les transformations possibles des images microscopi-

ques des lésions primaires et secondaires du pian suivant leur âge. N'en est-il pas de même dans la syphilis où le chancre, la papule et la plaque muqueuse hypertrophique ne diffèrent dans leurs formules histo-pathologiques que par des degrés lésionnels? Ces degrés existent dans le pian comme dans la syphilis et peuvent servir à distinguer une pianide d'un chancre pianique ou d'un pianome et, bien qu'avec moins de certitude, un chancre pianique d'un pianome et *vice versa*.

Au point de vue clinique nous persistons à ne pouvoir admettre les idées unitaires des auteurs précités : le chancre pianique, les pianides et le pianome restent pour nous des lésions aussi différenciées les unes des autres que le chancre induré, la papule et la plaque muqueuse hypertrophique.

Nos constatations histo-pathologiques ne sont pas opposées à ces constatations cliniques, elles apportent plutôt des arguments en faveur de leur objectivité.

Les lésions secondaires du pian sont-elles au point de vue histo-pathologique identiques à celles de la syphilis ? Est-il possible de les différencier ?

D'une façon générale les lésions pianiques se distinguent de celles de la syphilis par les points suivants :

1° Dans le pian la tendance des lésions est nettement épidermotrope.

2° Les infiltrats superficiels se cantonnent dans le derme sous-papillaire.

3° Le syphilome dense et épais n'existe pas.

4° Les lésions du derme profond sont absentes.

5° Les lésions vasculaires sont très peu marquées, l'infiltrat ne se groupe pas en nodules périvasculaires.

6° On n'observe pas de lésions des vaisseaux profonds.

Nous devons cependant reconnaître qu'avec certaines lésions syphilitiques végétantes, les condylomes par exemple, la confusion est possible.

Nous sommes heureux d'exprimer toute notre gratitude à M. J. Bablet, chef de laboratoire d'anatomie pathologique à l'Institut Pasteur, qui a mis les ressources de son laboratoire à notre disposition. Il a bien voulu examiner nos préparations et nous aider de ses précieux conseils et de sa grande compétence. Nos remerciements vont également à M. le professeur Sézary qui nous a accueilli dans son service où MM. Lévy-Coblentz et Bolgert, chefs de laboratoire, ont examiné quelques-unes de nos coupes de lésions pianiques et nous ont fait profiter de leur grande expérience en histo-pathologie.

Bibliographie

Unna. — *Die Histopathologie des Haut Kranhheiten*. Berlin, 1894.
Jeanselme. — *Pathologie exotique*, Pian.
Gloquer. — *Virchows archiv.*, 1902.
Plenh. — *Mense Handbuch*, 1906.
Neisser, Baermann (A.) et Halberstadter. — Experimentelle Versuche über Frambœsia tropica an Affen. *München. med. Wochenschrift*, 1906.
Harry (T.) Marshall. — Yaws a Histologic study. *Phil. J. of Sc.*, 1907.
Levaditi et Natan-Larrier. — *Annales Institut Pasteur*, 1908.
Castellani (A.). — Frambœsia tropica : Sixth internat. Congress Dermatology. N. Y. 1908.
Castellani (A.) et Chalmers. — *Manuel of tropical medicine*.
Schüffner (W.). — *München. med. Wochenschrift*, 1907.
Van Nitsen. — *Annales de la Soc. belge de méd. trop.*, 1920.
Guttierez (P. D.). — *Arch. dermat. et syph.*, 1923-1925.
Goodpasture (E.). — Histology of healing yaws. *Phil. J. of Sc.*, 1923.
Schöbl (O.). — Experimental yaws in Philippine monkeys. *Phil. J. of Soc.*, 1928.
Montel (R.). — Le chancre pianique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1928 et 1936.
Civatte. — Anatomie path. générale de la syph. *Encyclopédie méd.-chir.*, Paris, 1934.
Williams (H. V.) (Buffalo). — Pathology of yaws. *Arch. of Path.*, 1935.
Jorge Lobo. — *Contribução ao estuda da Bouba*, 1935.
Ferris (H. W.) et B. Turner (Th). — *Archives of Pathology*, 1937.
Botreau-Roussel, Farges et Mlle Gauthier-Villars. — *Annales d'Anatomie pathologique*, 1937.
Botreau-Roussel. — *Clinique chir. des pays chauds*, Paris, 1938 (Masson).
Dubois. — *Revue médicale de Louvain*, 1940.
Dupont (A.) et Dubois (A.). — *Annales soc. belge de méd. trop.*, 1940.

AGGLUTINATION DES RICKETTSIES, TEST DE SÉRO-PROTECTION ET RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ CUTANÉE

Par P. GIROUD et M.-L. GIROUD (*)

Nous avons voulu comparer l'agglutination des rickettsies, le test de neutralisation locale du virus, le test d'hypersensibilité cutanée. Aussi avons-nous examiné la valeur de ces tests chez des individus vaccinés, dès vaccinés éprouvés et enfin chez quelques sujets au cours d'une maladie typhique.

Nous avons pu étudier 134 personnes chez lesquelles nous avons

(*) Séance du 13 octobre 1943.

pratiqué 297 agglutinations, 116 tests de séro-protection et 126 réactions d'hypersensibilité.

Nous rapporterons tout d'abord les résultats donnés par l'agglutination des rickettsies.

Agglutination des rickettsies.

La recherche des agglutinines est généralement un procédé extrêmement commode pour l'étude des anticorps dus aux infections. Cependant dans les nombreuses publications concernant le typhus on trouve très rarement des données sur l'agglutination des rickettsies. Ceci est dû à la difficulté que présentait la technique décrite par Weigl, qui le premier avait mis en évidence ces agglutinines dans les fièvres exanthématiques. Nous allons rapporter très brièvement cette méthode. La lecture de la réaction se faisant au microscope sur fond noir, il est nécessaire, avant tout, d'avoir des suspensions de rickettsies extrêmement pures. Il faut donc éliminer complètement tous les débris cellulaires; ce qui est déjà difficile lorsqu'on se sert de germes provenant de l'intestin de pou, où ils se trouvent en culture pure. En se servant d'öses et de pipettes très fines et calibrées, on mélange sur une lamelle des gouttelettes de ces suspensions avec les dilutions du sérum à examiner. Ces mélanges doivent être effectués rapidement pour éviter l'évaporation. On prend alors la lamelle avec une pince et on la dépose sur une lame mouillée de paraffine liquide et présentant une cavité de peu d'épaisseur permettant l'examen à l'ultra-microscope. L'agglutination est lue après 24 heures de contact à la température ambiante. Cette méthode très délicate ne permet pas l'examen de nombreux sérums, aussi avons-nous cherché à la rendre plus simple et plus pratique.

Nous nous servons comme antigène de poumons de souris ou de lapins broyés et mis en suspensions dans de l'eau physiologique formolée ou phéniquée. Les gros fragments de tissus sont éliminés par simple décantation. L'antigène ainsi préparé peut se conserver plusieurs semaines à la glacière. On fait dans 7 tubes à hémolyse des dilutions du sérum à étudier de 10 à 640. Un 8e tube est réservé comme témoin de la suspension microbienne. Après avoir ajouté l'antigène, on transporte avec des pipettes une goutte de chaque dilution sur une lame, qui est ensuite posée dans une boîte de Petri contenant un peu d'eau. On laisse l'agglutination s'opérer à la température du laboratoire et après 12 heures la lame est sortie de la boîte pour que les gouttelettes puissent se dessécher rapidement. La coloration se fait de la façon suivante. Après fixation à

l'alcool méthylique et lavage à l'eau, on dépose sur la lame quelques gouttes du mélange suivant :

Eau distillée neutre bouillante.	1 cm³
Solution de Giemsa	5 gouttes

Après 1 heure on différencie rapidement à l'alcool absolu-xylol en parties égales et on lave à l'eau.

Le phénomène d'agglutination est absolument net et il n'y a pas de possibilité d'interprétation personnelle (fig. 1).

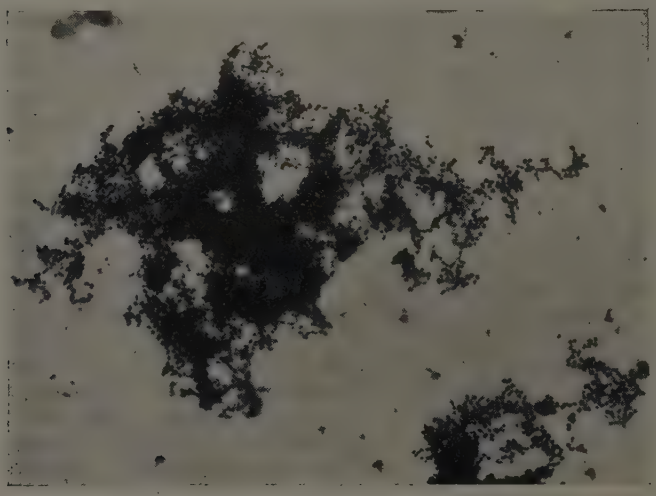


Fig. 1. — Agglutination des rickettsies.

1° Les rickettsies sont agglutinées en masse, on note : agglutination ++++;

2° Les rickettsies sont en paquets importants : agglutination ++;

3° Les rickettsies sont en paquets d'une dizaine ou une vingtaine d'éléments : agglutination +;

5° Si seulement certains germes sont agglutinés en petit tas : agglutination ±.

I. — *Agglutination des rickettsies au cours de la vaccination.* — Nous n'allons rapporter ici que les résultats obtenus avec du vaccin formolé provenant du poumon de lapin, mais nous avons étudié le comportement des sujets vaccinés avec des antigènes faits aux dépens du poumon de souris, d'œuf fécondé ou de pou.

Le vaccin que nous préparons est constitué par les rickettsies,

l'extrait du tissu pulmonaire et les débris cellulaires qui servent d'antigène associé.

Pour éliminer les agglutinations de groupes dues au produit animal injecté, les suspensions ont été faites aux dépens du poumon de souris, tandis que le vaccin provenait du lapin.

Notons tout d'abord que la recherche de l'agglutination des rickettsies ne présente une valeur que si celle-ci est poursuivie systématiquement avant et après la vaccination.

En effet même dans les milieux non épidémiques, comme ceux dans lesquels nous avons opéré, on peut constater avant la vaccination la présence d'agglutinines bien qu'à des taux peu élevés. Ainsi sur 28 sujets examinés avant toute vaccination, 11 seulement avaient des sérums n'agglutinant pas les rickettsies au 1/10, 7 avaient des sérums les agglutinant au 1/10, 4 au 1/20, 2 au 1/80. Ces deux derniers sérums avaient été prélevés chez des sujets faisant partie d'une équipe de désinfection, ce qui peut peut-être expliquer ce taux assez élevé d'agglutinines antirickettsies.

Nous donnons dans le tableau I quelques exemples qui montrent les variations du taux des agglutinines à la suite de trois injections d'antigène faites à 7 jours d'intervalle (voir tableau I).

Nous voyons donc que le taux maximum obtenu après trois injections est de 640 en partant de 0 et que le taux d'agglutination maximum obtenu avec ce rythme de vaccination suit généralement la deuxième injection. Ces mêmes taux ne sont pas très augmentés si les injections sont répétées, quatre, cinq, six fois.

Tableau I

Taux des agglutinines avant et après 3 injections de vaccin faites à 7 jours d'intervalle.

Taux des agglutinines avant la vaccination	Sujets	Taux des agglutinines 7 jours après		
		la 1re	la 2e	la 3e
0	Ja.	++ 10	++ 80	± 10
	Be.	++ 20	+ 160	± 160
	Tr.	++ 80	± 80	+ 80
	Be.	± 160	+++ 160	+ 640
+ au 1/10	Mo.	± 160	+++ 160	± 160
+ au 1/20	Pi.	++ 80	+ 320	++ 160
	Br.	+ 160	++ 160	++ 80
+ au 1/40	Ko.	+ 80	++ 88	++ 160
	Cr.	+ 320	++ 160	+ 160

II. — *Agglutination des rickettsies à la suite d'une infection typhique sévère.* — Pendant la maladie et à la suite d'une maladie sévère le taux d'agglutination est beaucoup plus élevé que chez les vaccinés. Nous donnerons quelques résultats que nous avons eus récemment.

Sujet K..., à la fin d'une maladie contractée en Afrique le taux des agglutinines est de + 2.500.
Sujet F..., au 10e jour d'un typhus contracté en prison le taux est de +++ 2.000.
Sujet B..., quelques jours avant sa mort (typhus de même origine que le précédent) le taux des agglutinines est de +++ 1.500.

Mais comme tous les auteurs l'ont vu ces taux diminuent progressivement après la maladie.

III. — *Agglutination des rickettsies à la suite de formes liminaires.* — Les formes dont nous allons parler maintenant sont bien des formes liminaires puisque si l'on chiffre la gravité de l'infection par la représentation graphique de l'hyperthermie, figurée par l'intégrale de la courbe, les formes habituelles de typhus donnent une valeur de 17,45, les trois exemples que nous allons envisager donnent respectivement 2,9, 2,45, 1,33. Il s'agit bien de formes pseudo-grippales pour lesquelles le diagnostic ne peut être fait que grâce aux antécédents et aux réactions de laboratoire. Ces sujets sont de plus résistants à toute contamination.

A la suite de ces infections les taux des agglutinines antirickettsies oscillent entre 80 et 160. Ces taux sont peu différents de ceux qui suivent une simple vaccination.

Test de séro-protection cutanée.

Nous allons rappeler brièvement la technique employée pour notre test de neutralisation de virus (1). Le sérum à étudier est mélangé avec des dilutions variables de suspensions de rickettsies vivantes et virulentes, laissées à 37° pendant 1/2 heure. Les rickettsies proviennent soit de poumons frais infectés, soit de poumons conservés 8 jours à — 25°, soit de poumons conservés 3 ou 4 jours à + 4°. On peut utiliser aussi notre test, comme nos collègues Clavero et Pérez Gallardo de Madrid l'ont rapporté (2), en se servant des membranes d'œufs infectés. Le mélange virus-sérum est ensuite inoculé dans la peau du flanc du lapin, le flanc opposé, recevant comme témoin les mêmes dilutions de virus, mélangées avec du sérum normal. Dans ces conditions, les rickettsies mélangées avec du sérum normal pro-

voquent des réactions importantes qui peuvent aller jusqu'à la nécrose, tandis que le sérum d'un vacciné ou d'un ancien typhique empêche toute réaction ou ne permet que l'évolution d'une réaction minime. Nous notons de la façon suivante :

Neutralisation complète : +++
Neutralisation importante : ++
Neutralisation moyenne : +
Début de neutralisation : ±

I. — *Résultat du test de séro-protection au cours de la vaccination.* — Nous avons noté que l'inoculation de l'antigène typhique confère au sérum, d'une façon presque constante, un bon pouvoir neutralisant, quoique sujet à certaines variations. Le pouvoir neutralisant est augmenté considérablement par la répétition des injections.

II. — *Résultat du test de séro-protection à la suite d'une infection typhique sévère.* — Le pouvoir neutralisant quoique plus intense est à peu près comparable à celui qui suit une vaccination. Cependant à la suite d'une maladie particulièrement grave on peut constater une neutralisation totale pour toutes les doses de virus, ce que l'on ne voit généralement pas à la suite d'une vaccination même répétée. Le pouvoir neutralisant est conservé pendant de nombreuses années.

III. — *Résultat du test de séro-protection à la suite de formes liminaires.* — Les réactions sont à peu près équivalentes à celles qui suivent une simple vaccination (tableau III). Le pouvoir neutralisant semble établi pour plusieurs années.

Test d'hypersensibilité.

Nous avons rapporté antérieurement les résultats donnés par la réaction d'hypersensibilité à l'antigène tué. Nous en faisions un test clinique de l'immunité (3).

On sait qu'à la suite de l'injection intradermique d'un antigène rickettsien tué on voit évoluer une réaction locale chaude, rouge qui est l'équivalent de la réaction décrite par Burnet dans les Brucelloses. Cette réaction qui est une réaction d'allergie n'apparaît malheureusement que très tardivement après une maladie grave et peut être sujette à des variations en rapport avec l'état du derme du sujet examiné. Elle est le plus souvent négative à la suite d'une vaccination avec un virus tué. Au contraire une infection typhique bénigne comme une réaction vaccinale produite par un germe vivant s'accompagne généralement d'une réaction positive et ceci précocement. Elle est positive des années après l'infection.

Comparaison entre l'agglutination des rickettsies, le test de séro-protection et la réaction d'hypersensibilité cutanée.

1° *Au cours de la vaccination.* — Dans le tableau II nous voyons qu'il n'y a aucun parallélisme entre le résultat donné par le test de séro-protection cutanée et l'agglutination des rickettsies de même que nous avions vu antérieurement qu'il n'y a aucun parallélisme entre la réaction de Weil et Felix et le pouvoir neutralisant du sérum.

Tableau II

Résultats de la réaction de neutralisation locale en comparaison du taux d'agglutination des rickettsies.

Nombre de sujets	Taux d'agglutinines antirickettsies	Indices permettant de juger de l'état de la neutralisation				
		+++	++	+	±	0
1	640		1			
8	320		3	2	2	1
6	160	2	2		2	
7	80	1	3	1	1	1
12	40		4	6	2	
6	20		3	3		
4	10			2		1
1	0					1

Les sérums présentant les plus hauts taux d'agglutinines antirickettsies ne sont pas forcément ceux dont le sérum neutralise le mieux. Il existe des différences considérables dans le taux des agglutinines antirickettsies, tandis que le pouvoir neutralisant est assez constant. Au cours de la vaccination avec un virus tué le test d'hypersensibilité est le plus souvent négatif ce que démontre le tableau III où ce test est comparé avec les deux précédentes réactions. Par contre une réaction fébrile produite par un germe vivant employé comme vaccin s'accompagne généralement d'une réaction positive précoce.

2° *A la suite d'une infection sévère.* — Nous avons vu que les taux d'agglutinations sont plus forts que chez les vaccinés. Le pouvoir neutralisant tout en étant plus intense est à peu près équivalent à celui qui suit une très bonne vaccination. La réaction d'hypersensibilité qui est une réaction allergique n'apparaît malheureusement que très tard après la maladie, elle peut ne s'installer que plusieurs mois après. Elle peut être sujette à des variations en rapport avec l'état du système nerveux autonome et du derme du

sujet examiné. Cette réaction permet un diagnostic de longues années après l'infection.

TABLEAU III

Comparaison chez des vaccinés et des vaccinés éprouvés de l'agglutination des rickettsies, du test de séro-protection et de la réaction d'hypersensibilité cutanée.

		Test d'hypersensibilité	de Test séro-protection	Agglutination des rickettsies
Sujets vaccinés	Sujet Ba.	o	+	± 40
	— Tr.	o	++	+ 40
	— Fr.	o	o	± 80
	— Ma.	o	++	± 80
	— Ko.	o	++	+ 80
	— Ba.	o	++	+ 80
	— Bo.	o	++	++ 80
	— Sa.	o	+++	± 160
	— Gr.	o	++	+ 160
	— Go.	o	±	± 320
	— So.	o	+	± 320
	— Le.	o	++	± 320
	— Du.	+	+++	± 320
	— Fa.	++	+++	+ 320
Sujets vaccinés éprouvés	Sujet Ch.	++	++	± 20
	— Gu.	o	+	± 40
	— Di.	+++	+	+ 80
	— Po.	+++	++	+++ 80
	— Hi.	+++	+++	+ 160
	— Hr.	+++	+++	+ 160
	— Ma.	+++	+	± 320
	— Ga.	+++	++	± 320
	— Bo.	+++	+	+ 320
	— Ta.	+++	++	+ 320
	— We.	++	+++	+ 320
	— De.	o	+++	± 2.000

TABLEAU IV

Comparaison des réactions au décours d'infection liminaire et d'infection sévère.

	Valeur de l'infection	Test d'hypersensib.	Test de séro-prot.	Agglutination des rick.
Infection liminaire	2,9	++	+	++ 160
	2,45	++	+	± 160
	1,33	++	+	+ 80
Infection sévère	16,04	tardif ++	++	+ 2.000

3° *A la suite d'une infection typhique liminaire.* — Les réactions d'agglutination et de neutralisation sont équivalentes à celles d'une vaccination et inférieures à celles qui suit une infection sévère. Ces sujets ont tous une réaction d'hypersensibilité intense qui apparaît précocement tandis qu'elle est tardive à la suite d'une infection sévère (tableau IV).

Dans le tableau III concernant les sujets vaccinés éprouvés qui, eux, ont fait des infections liminaires, nous ne voyons qu'un seul sujet ayant un taux d'agglutinines atteignant 2.000 et un test d'hypersensibilité négatif. Il s'agit probablement dans ce cas d'un sujet en évolution d'infection, celle-ci complètement inapparente ; ce travailleur ayant fait quelques mois auparavant une infection liminaire, au cours de laquelle ses agglutinines n'avaient pas dépassé le taux de 160 et pendant laquelle il neutralisait d'une façon particulièrement intense.

Résumé

— 1° La recherche des agglutinines antirickettsies doit être faite avant et après la vaccination.

— 2° Le taux maximum obtenu après trois injections est de 640. Le taux le plus élevé est généralement obtenu après la deuxième injection.

— 3° Il n'y a aucun parallélisme entre les résultats donnés par le test de séro-protection cutanée et l'agglutination des rickettsies.

A la suite de la vaccination, on constate des différences considérables dans le taux des agglutinines antirickettsies, tandis que le test de séro-protection semble être en fonction de la quantité d'antigène typhique injecté.

— 4° Les réactions d'agglutination et de neutralisation sont équivalentes pour une forme liminaire ou pour une simple vaccination.

— 5° Les vaccinés non éprouvés ont un test d'hypersensibilité négatif. Après l'épreuve la réaction devient franchement positive, le pouvoir neutralisant du sérum déjà très marqué après la vaccination est augmenté par l'épreuve, les taux des agglutinines sont peu modifiés.

— 6° Le test de séro-protection et la réaction d'hypersensibilité donnent des résultats positifs de longues années après l'infection tandis que les agglutinines, anticorps de l'infection, ne donnent que des résultats transitoires.

Bibliographie

(1) Giroud (P.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1938, t. 77, p. 397 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, 1938, t. 31, p. 186 et 245 ; III[e] Congrès de médecine tropicale, Amsterdam, septembre 1938.

(2) Clavero (G.) et Pérez Gallardo (F.). — *Revista de Sanidad e Higiene Publica*, Madrid, déc. 1942 ; *Tifus Exantematico*, Madrid, 1943.

(3) Giroud (P.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1941, t. 135, p. 1547 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, 1942, t. 35, nos 11-12 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, 1943, t. 36, p. 134, nos 5-6.

IMPALUDATION ET PRÉMUNITION DANS LES RÉGIONS DE PALUDISME ENDÉMIQUE DE L'INDOCHINE MÉRIDIONALE

Par E. FARINAUD et P. PROST (*)

Il résulte des recherches que nous avons pu effectuer en Indochine méridionale (1) que la maladie palustre évolue et se présente avec des modalités nettement différentes selon que l'on s'adresse aux « Moïs », populations autochtones résidant héréditairement dans les zones d'hyperendémie palustre, ou aux Annamites artificiellement importés dans ces mêmes régions.

Chez les premiers les index endémiques atteignent des taux extrêmement élevés dès la première enfance, ils diminuent ensuite au cours de l'adolescence et l'adulte bénéficie d'une résistance manifeste à l'infection palustre. Cette immunité relative ne s'acquiert toutefois qu'au prix d'une mortalité infantile considérable.

Chez l'Annamite au contraire l'imprégnation palustre est beaucoup plus progressive : les taux d'infection ne cessent de s'accroître au cours de l'enfance et de l'adolescence et les adultes, bien qu'ils soient relativement moins parasités, conservent souvent des splénomégalies aussi importantes que celles que l'on rencontre chez l'enfant.

C'est ainsi que l'on assiste chez l'Annamite à une augmentation régulière de la rate moyenne et de l'index splénométrique alors que chez les « Moïs » ces indices passent d'emblée par un maximum pour diminuer ensuite assez rapidement.

Ces constatations récentes viennent compléter les recherches antérieures de L.-A. Robin (2) sur l'impaludation de la main-d'œuvre annamite sur les plantations de Cochinchine mais elles ont surtout l'intérêt de s'accorder entièrement avec les conclusions formulées par Swellengrebel (3) à la suite d'une enquête qu'il fut appelé à effectuer sur l'épidémiologie du paludisme en Afrique du Sud.

(*) Séance du 13 octobre 1943.

Frappé tout d'abord par ce fait que, placés dans des conditions identiques, les enfants européens présentaient des rates beaucoup plus volumineuses que les enfants indigènes Swellengrebel constata ensuite que dans le milieu indigène lui-même les réactions au paludisme se montraient également fort différentes selon que l'on s'adressait à la population noire autochtone ou à la main-d'œuvre hindoue importée. Il en vint ainsi à distinguer deux types d'impaludation assez opposés.

Le premier, type noir ou africain, se caractérise chez l'adulte par l'absence ou la rareté des accès de fièvre et par une diminution parallèle de l'hypertrophie splénique et du nombre de parasites en circulation.

Dans le second, ou type Schuffner, l'immunisation est loin d'être aussi complète. Les adultes ne sont que peu parasités mais les porteurs de grosses rates restent presque aussi nombreux que chez les enfants. Il y a dissociation entre l'index splénique et l'index plasmodique. Ce type d'immunisation est le plus fréquemment rencontré dans l'archipel malais. C'est également celui des Hindous transplantés en Afrique du Sud.

Ces modalités de l'impaludation telles que les décrit Swellengrebel concordent de façon évidente avec ce que nous avons pour notre part observé en Indochine méridionale. Les « Moïs » réagissent au paludisme selon le type noir ou africain, les Annamites selon le type Schuffner.

Communs à des pays différents et à des races fort éloignées les unes des autres ces deux processus semblent donc résulter de réactions définies et coordonnées de l'organisme vis-à-vis de l'infection palustre. Reste à préciser cependant les conditions d'apparition ou de régression des splénomégalies et les relations qui existent entre le développement d'une splénomégalie et l'apparition d'une immunité ou d'une prémunition contre le paludisme.

D'après la « théorie de la rate » de Christophers, l'importance des splénomégalies dépend avant tout de la densité des infections c'est-à-dire pour un sujet donné du nombre d'infections élémentaires dont chacune correspond à « une rate » soit à un degré donné, mesurable, d'hypertrophie splénique. Les défenses de l'organisme et l'apparition de l'immunité seraient elles-mêmes en rapport direct avec l'intensité de la réaction splénique.

Cette hypothèse correspond dans l'ensemble aux modalités de l'impaludation selon le type Schuffner ou le type annamite mais elle ne saurait expliquer ce que l'on observe dans le type africain ou le type « moï ».

Mac-Donald (4), au cours de recherches poursuivies en Assam et à Sierra Leone, a montré par ailleurs que l'âge où l'index splé-

nique atteint son maximum est d'autant plus précoce que cet index est lui-même plus élevé. C'est ce que nous avons pu constater, pour notre part, dans les régions de paludisme hyperendémique de l'Indochine méridionale. Les plus fortes splénomégalies se rencontrent chez les tout jeunes enfants entre 6 mois et 1 an et l'on voit par la suite, bien que la densité des infections reste sensiblement constante, rétrocéder progressivement l'hypertrophie splénique.

La résistance de la race noire à l'infection palustre s'explique, d'après Swellengrebel, par le double jeu d'une immunité acquise et d'une tolérance en partie héréditaire. L'organisme en cours d'immunisation réagit fortement par une hypertrophie de la rate à tout nouvel apport de parasites. L'organisme tolérant se montre au contraire capable de résorber plus ou moins complètement la plupart des surinfections sans que le volume de la rate en soit affecté. Les deux processus se complètent mutuellement : l'immunité abaisse le taux des infections et le nombre des parasites en circulation, la tolérance prévient les réactions de la rate. L'ensemble correspond à la prémunition du type Sergent.

On peut admettre ainsi que les « Moïs » des Hauts-Plateaux qui possèdent à la fois immunité et tolérance ont acquis une véritable prémunition alors que les Annamites ne dépassent pas dans les conditions ordinaires le premier stade de l'immunisation et ne parviennent jamais à un degré aussi complet de protection.

Il semble cependant qu'il faille faire appel à un facteur d'ordre constitutionnel ou héréditaire pour expliquer les différences enregistrées dans le cas où nous nous sommes placés d'enfants de races opposées nés dans le même milieu endémique, exposés aux mêmes risques de contagion et soumis à des genres de vie sensiblement analogues.

A s'en tenir aux constatations expérimentales, les réactions de l'enfant moï vis-à-vis du paludisme sont beaucoup plus violentes que celles de l'enfant annamite et prennent au cours des premiers mois de la vie, tant par l'intensité des réactions cliniques que par l'importance des splénomégalies, l'allure de véritables manifestations allergiques. On a l'impression que le jeune Moï, loin d'être immunisé, présente une sensibilité particulière à l'infection.

Peut-être peut-on penser que l'enfant Moï bénéficie d'une immunité humorale passive d'origine maternelle qui ne reste valable que pendant les quelques mois qui suivent sa naissance. Cette immunité une fois disparue, l'enfant déjà soumis à des réinfections multiples verrait son paludisme se manifester avec une violence accrue dont témoigne la précocité et l'ampleur des réactions spléniques.

S'il échappe à son infection initiale, le jeune Moï acquiert très vite une immunité suffisante. Vers l'âge de 8 ans, au moment où s'inversent les index splénique et plasmodique, il devient en outre tolérant et complète ainsi sa prémunition.

Il semble que l'on puisse rapprocher les modalités de cette impaludation de ce que l'on observe dans le paludisme expérimental du canari avec *P. Cathamerium* dans lequel, après une phase initiale de multiplication intense des parasites, l'infection est rapidement jugulée par la mise en jeu des défenses du système réticulo-endothélial. De nombreuses mitoses apparaissent dans la rate et les ganglions, les parasites sont rapidement phagocytés et l'affection tend à passer à la chronicité. Ce tableau évolutif rappelle assez ce que l'on est amené à constater chez l'enfant moï.

L.-A. Robin, au cours de ses recherches sur l'établissement de la prémunition chez l'adulte avait également pu constater que les réactions de l'organisme à l'infection palustre sont nettement différentes selon que les coolies, sujets neufs dont la réceptivité peut en un certain sens se comparer à celle des enfants, restent de façon constante dans le même habitat ou sont soumis à des mutations successives.

Au cas d'un séjour continu sur la même plantation on constate que le nombre et l'importance des splénomégalies augmentent régulièrement pendant les trois premières années. Entre la troisième et la cinquième année les grosses splénomégalies continuent à augmenter bien que l'index splénique diminue en valeur absolue et l'on assiste parallèlement à une régression très nette du nombre des porteurs d'hématozoaires.

Par contre, écrit L.-A. Robin, « lorsqu'un sujet déjà impaludé change de plantation ou d'habitat, il se montre beaucoup plus réceptif qu'un sujet neuf au paludisme local pendant 1 à 2 ans. On a l'impression qu'il est sensibilisé ». Cette sensibilité accrue se manifeste par une augmentation du taux des indisponibilités et par un accroissement des différents index mais si le sujet ainsi transplanté parvient à surmonter son infection, il acquiert une résistance nettement plus marquée que celle des individus ayant un temps de séjour égal mais ininterrompu sur la nouvelle plantation.

Cet état de sensibilisation n'apparaît chez l'adulte que dans des conditions déterminées. Il ne se rencontre pas avant 1 an ni après 3 ans de séjour : il semble au début qu'un minimum d'infections ou de réinfections soit indispensable, après 3 ans le sujet possède une prémunition polyvalente et ne réagit plus aux surinfections.

On retrouve ainsi chez l'adulte, en fonction du milieu dans lequel il est placé, des oppositions qui rappellent celles que nous

avons signalées entre les enfants moïs et annamites. On peut admettre que les coolies soumis de façon constante aux mêmes conditions endémiques s'impaludent selon le type « Schüffner ». Dans le cas de mutations répétées, l'immunisation tend au contraire à se rapprocher du type africain.

Le fait significatif est qu'une immunisation solide ne s'acquiert qu'à la faveur d'un état de crise dont la durée chez les coolies de L.-A. Robin comme chez nos jeunes Moïs est d'environ de 2 ans. La prémunition ne devient complète qu'après 5 ans d'âge ou de séjour en milieu endémique.

Ce sont en définitive les conditions épidémiologiques locales qui déterminent les modalités de l'impaludation et de la prémunition. Le type africain, ou type moï, est celui des régions de paludisme hyperendémique stable où les enfants dans leur totalité sont contaminés au cours des mois qui suivent leur naissance. Le type Schüffner, ou type annamite, correspond à une imprégnation plus progressive sur un terrain qu'une longue hérédité n'a pas encore sensibilisé à l'infection palustre. Ce sont là deux types extrêmes entre lesquels il ne doit pas être impossible de trouver des termes de passage.

Institut Pasteur de Saïgon.

Bibliographie

(1) Farinaud (E.) et Prost (P.). — Recherches sur les modalités de l'impaludation en milieu « moï » et en milieu annamite. *Ce Bull.*, 1939, XXXII, p. 762.

Farinaud (E.) et Prost (P.). — Le paludisme chez les Phnongs. *Ann. de méd. et de pharm. coloniales*, 1939, XXXVII, p. 764.

(2) Robin (L.-A.). — Ce qu'il faut entendre par « assainissement spontané » des plantations de l'Indochine méridionale. De la prémunition chez l'adulte. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1934, p. 402.

(3) Swellengrebel, Annecke et de Meillon. — Malarial investigations in some parts of the Transvall and Zululand. *South Inst. for Med. Res. Johannesburg*, 1931, p. 237.

(4) Mac-Donald (G.). — The mechanism of infection with malaria in children living under endemic and hyperendemic conditions. *Ind. Jl. of Med. Res.*, XVII, 1931, p. 1347.

Discussion.

R. Pons. — Le travail de MM. Farinaud et Prost qui traite de l'importante question de l'immunité dans le paludisme mérite quelques réflexions :

1° La connaissance des formes cliniques chez les autochtones des régions à endémicité palustre élevée est déjà ancienne. En ne considérant que l'Indochine, la résistance de ces populations a été

signalée il y a un demi-siècle au moment de la pénétration dans les hautes régions du Tonkin, plus tard l'exploitation des terres rouges dans l'Indochine méridionale par de la main-d'œuvre importée du delta du Tonkin ou de l'Annam a confirmé et complété les notions cliniques de la maladie palustre chez les autochtones d'une part et chez les transplantés de fraîche date d'autre part. Nous sommes donc surpris de constater que Swellgrebel ait attendu 1931 pour être *frappé* des réactions palustres différentes chez les Noirs et chez les Blancs ou chez les Indous.

2° En ce qui concerne les différences cliniques les auteurs considèrent l'imprégnation de l'Annamite comme plus *progressive* que chez les Moïs. Ce fait est peut-être exact si la collectivité annamite est surveillée et soumise à un traitement préventif, mais si les conditions d'hygiène et de vie en général sont identiques, nous pensons avec de nombreux observateurs que l'atteinte palustre est beaucoup plus brutale et plus grave chez l'Annamite que chez le Moï, qu'il s'agisse de jeunes enfants ou d'adultes. La mortalité infantile chez les Moïs est élevée, certainement le paludisme y joue un rôle important, mais elle n'atteint pas, à beaucoup près, le taux de la mortalité chez les Annamites nés en terre rouge et vivants dans des conditions comparables à celles des Moïs. C'est pour cette raison que l'Annamite est incapable de coloniser les riches vallées du haut Tonkin ou de vivre en familles organisées en terre rouge alors que les Thaïs d'une part et les Moïs d'autre part peuplent normalement et quelquefois surpeuplent certaines parties de ces régions à endémie palustre élevée. Pour notre part nous avons signalé, voilà près de 30 ans : *a*) la rareté des accès pernicieux ; *b*) l'absence des fièvres bilieuses hémoglobinuriques ; *c*) la fréquence des formes larvées chez l'autochtone des régions fortement insalubres du Tonkin et du Laos.

3° Envisager deux types d'impaludation suivant les formules « type noir » et type « Schüffner » conduit à notre avis à une erreur d'interprétation. Les divers modes réactionnels vis-à-vis de l'infection palustre ne sont pas fonction, de la couleur de la peau, mais bien des relations *Hôte-virus*. Dans le premier cas ce sont les autochtones, qu'ils soient de race noire, jaune ou blanche qui, ayant bénéficié d'une résistance acquise beaucoup plus que d'une immunité héréditaire que tout infirme, sont prémunis. La race ou mieux le groupement ethnique ne joue un rôle que dans le cadre biologique des conditions hygiéniques de vie. Il nous paraît préférable de considérer deux types de réactions extrêmes : le type *autochtone-endémique* et le type *implanté-vierge*.

4° Nous ne croyons pas qu'il existe pour le paludisme humain,

et sans sortir des limites de certaines colonies d'une part et de la variété de *Plasmodium* d'autre part, une polyvalence dans l'état de prémunition. A l'appui de cette opinion nous signalerons que les Thôs de la région de Baolac et d'Hagiang fortement résistants au paludisme dans leur pays d'origine, ont présenté la même résistance dans le Haut Laos jusqu'aux confins de la Birmanie, ceci malgré des conditions d'hygiène préventive antipalustre très précaires (absence de moustiquaire, déplacements très fréquents, absence de prophylaxie quinique).

Tout ce qui touche à l'immunologie du paludisme présente une importance si considérable qu'il y aurait le plus grand intérêt à grouper les faits déjà acquis, à publier le plus grand nombre des faits nouveaux et peut-être même à ouvrir un débat d'ensemble à la Société de Pathologie exotique, et à inscrire ce chapitre de pathologie tropicale en tête des sujets que notre Société met périodiquement à l'étude.

G. Girard. — Le comportement vis-à-vis de l'infection palustre des « Moïs » et des Annamites n'est pas sans analogie avec celui des habitants des Plateaux de l'Emyrne que l'on a tendance à grouper sous le vocable de Hovas, malgré la diversité des races qui les composent. On trouve en effet chez eux le type Hova « pur » ayant gardé tous ses caractères d'origine asiatique ; puis, à côté de ceux-ci, des types plus ou moins métissés, des « Hovavovao » (nouveaux Hovas, selon l'expression des vrais Hovas, jaloux de leur caste), allant jusqu'au nègre africain et descendants pour la plupart des esclaves des premiers. Ces deux principaux types raciaux ne se confondent pas.

Or, bien que je n'aie pas procédé à des recherches systématiques comme celles auxquelles se sont livrés nos collègues d'Indo-Chine, j'ai remarqué, au cours des longs séjours que j'ai faits à Tananarive, que le Hova pur, à teint clair et à cheveux plats, quoique sévèrement affecté dans l'enfance, ne paraissait pas bénéficier de quelque prémunition une fois parvenu à l'âge adulte. C'est chez lui qu'on voit des bilieuses à répétition, contrairement à ce qui se passe chez le Malgache aux cheveux crépus. Si je tiens à souligner le fait, c'est que les uns et les autres vivent depuis des générations dans une région où le paludisme ne sévit, au moins sous sa forme épidémique actuelle, que depuis une quarantaine d'années.

Le facteur racial, en ce qui concerne les réactions différentes d'individus soumis à des conditions d'infection identiques, dont les ancêtres n'ont pu bénéficier d'une immunité acquise, si ce n'est il y a plusieurs siècles pour les originaires d'Afrique, ce facteur racial, dis-je, semble jouer un rôle fondamental.

SUR UN CAS DE TRYPANOSOMIASE AFRICAINE AU DÉBUT, AVEC COMPLICATIONS RÉNALES, OBSERVÉ CHEZ UN EUROPÉEN AU SOUDAN

Par R. NEEL (*)

L'observation que nous rapportons ici nous a semblé intéressante du point de vue clinique, car des complications rénales ont apparu dès la période d'invasion, fait qui, à notre connaissance, n'avait jamais été signalé jusque-là.

Observation. — Le Médecin-Lieutenant T... était médecin-chef des équipes de prospection et de traitement de la trypanosomiase au Soudan depuis plus de deux ans, lorsqu'il vint faire en 1939 la prospection du cercle de Sikasso où paraissaient exister des foyers importants de maladie du sommeil.

En dehors d'un épisode aigu de dysenterie amibienne, il s'était toujours trouvé en parfait état de santé et en particulier n'avait jamais présenté le moindre accès fébrile.

Alors qu'il se trouvait dans la région de Kadiolo, dont certains villages étaient particulièrement touchés par l'endémie, il nota l'apparition vers le 15 juin d'une éruption maculeuse localisée à quelques centimètres au-dessous du sein droit, ainsi que des éruptions analogues disséminées à l'aisselle et le long de la colonne vertébrale dans sa partie thoracique et toujours à droite.

Comme je l'avais rejoint le 18 juin à Kadiolo, T... me montrait ces lésions qui formaient sous le sein droit une sorte de placard rouge clair, peu douloureux, de 10 cm. de long sur 1 à 2 cm. de large, au niveau duquel se voyaient ça et là des vésicules remplies d'un liquide louche. Les lésions de l'aisselle et du dos présentaient les mêmes caractères, elles ressemblaient tout à fait à un zona. S'il accusait une légère fatigue générale, T... ne semblait pas être fébricitant et n'avait rien changé de son genre de vie.

Il revint à Sikasso le 30 juin, légèrement asthénique et se plaignant de vagues douleurs lombaires.

Le lendemain matin, se sentant bien, il part de très bonne heure pour faire la prospection d'un petit village peu éloigné, mais il revient à Sikasso à midi s'étant senti brusquement très fatigué et ayant pris dans la matinée quatre comprimés de quinine qui n'eurent absolument aucun effet.

La température prise immédiatement est de 38°5 et elle atteindra le soir 40°7. Il n'y a ni frissons, ni sueurs, mais T... se plaint d'une courbature généralisée à prédominance lombaire et de céphalée, ainsi que de douleurs précordiales. Les lésions cutanées précédemment décrites sont en voie de cicatrisation, mais on constate l'apparition au niveau de la région hépatique, juste au-dessous du rebord costal, d'une petite tache rosée reposant sur une base légèrement indurée. L'examen clinique reste par ailleurs entièrement négatif : l'état général est bon, pas de

(*) Séance du 13 octobre 1943.

prostration ni de délire, le pouls est bien frappé et bat à 120 pulsations à la minute, la tension artérielle, prise au Courcoux, est de 13,1/2-8,1/4, les urines sont claires, sans traces d'albumine.

Le 2 juillet, la température est aussi élevée que la veille : 40°4 le matin et 40°6 le soir.

En présence de cet état fébrile que nous ne pouvions expliquer, nous pratiquons immédiatement deux examens :

1° Un nouvel examen d'urine en raison du spectre de la fièvre jaune, qui hante en A. O. F. tous les jeunes médecins coloniaux et aussi par suite de l'existence d'une certaine oligurie, T... n'ayant uriné pendant les dernières 24 heures que 400 cm³. Nous constatons une légère albuminurie à 0 cg. 10 environ.

2° Un examen de sang pour éliminer un accès de paludisme peu vraisemblable dans le cas présent et vérifier la possibilité d'une trypanosomiase au début, particulièrement à redouter pour T... étant donné les dangers de contamination auxquels il était exposé. Un frottis de sang coloré au May-Grumwald Giemsa nous montre rapidement l'existence de nombreux trypanosomes dont beaucoup sont en division.

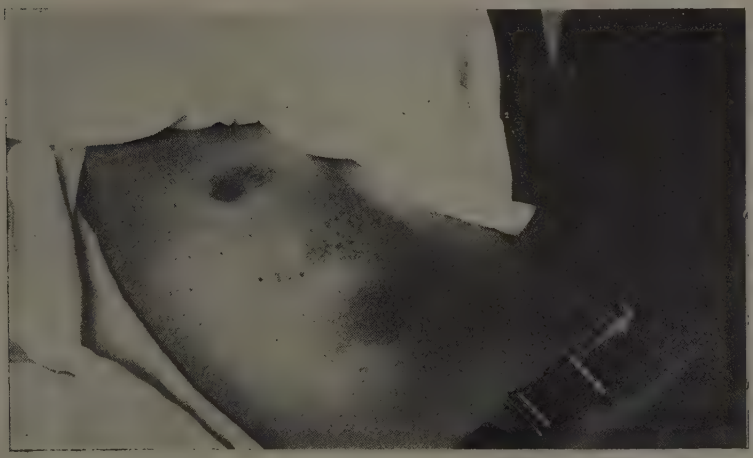


Fig. 1. — Accident primaire de la trypanosomiase
(Au-dessus les lésions du type zona) (Cas du Médecin-Lieutenant T...).

Le 3 juillet, la température matinale a un peu baissé : 39°5, mais par contre l'oligurie est plus accentuée : 325 cm³ et l'albuminurie a augmenté : 0 cg. 35. Nous ne faisons pas de ponction lombaire en raison de l'extrême fatigue du malade et de la précocité du diagnostic qui ne l'impose pas.

Le traitement est décidé pour le jour même et nous faisons avant la première injection médicamenteuse une triple centrifugation sanguine de contrôle qui fut fortement positive dès le premier champ examiné puisque nous trouvons six trypanosomes, ce qui indiquait une infestation massive.

Il est fait la synergie :

Moranyl	0,30
Orsanine	1,35

mais en deux injections intra-veineuses, l'une à 11 heures, l'autre à 15 heures, des réactions hépatiques étant possibles T... ayant déjà plus de 2 ans de séjour.

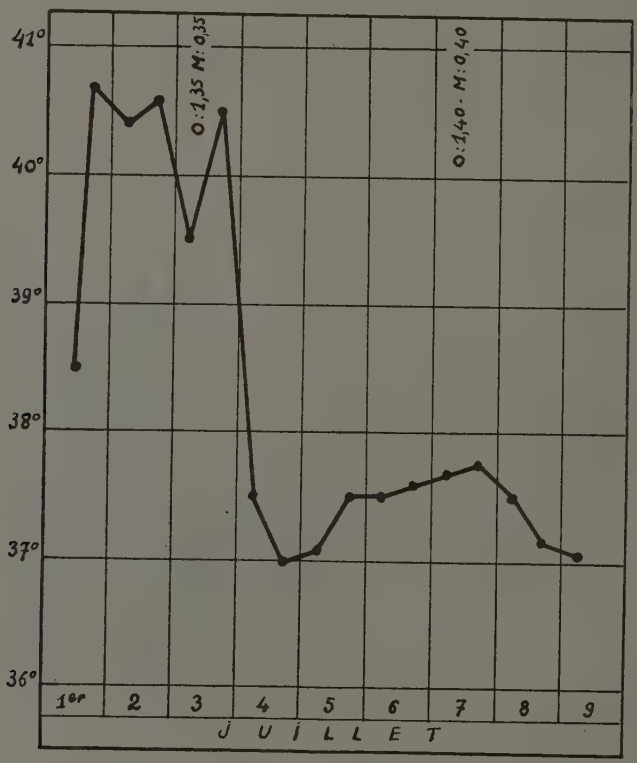


Fig. 2. — Courbe de température (Cas du Médecin-Lieutenant T...).

Le soir la température remonte à 40°5 en même temps que la fatigue générale augmente encore et qu'un léger délire s'installe, délire qui va aller en s'accentuant pendant la première partie de la nuit. De plus pendant la nuit. T... a des nausées fréquentes mais pas de vomissements et une diarrhée verte profuse succède à une constipation qui durait depuis le 30 juin.

Le 4 juillet la température est redevenue normale : 37°5 le matin, 37° le soir. Des phénomènes généraux observés la veille, il ne subsiste

qu'une grande lassitude. Cependant du côté rénal, oligurie et albuminurie seront au maximum : 275 cm³ d'urine et 0 cg. 50 d'albumine. Une centrifugation des urines donne un culot jaune assez abondant dont l'examen microscopique révèle la présence de quelques leucocytes, de cylindres granuleux, de cellules du rein et du bassinet.

La petite lésion cutanée apparue le 2 juillet s'est définitivement constituée : elle a l'aspect d'un placard érythémateux de forme circulaire, d'un diamètre de 3 cm. 5 et un peu douloureux.

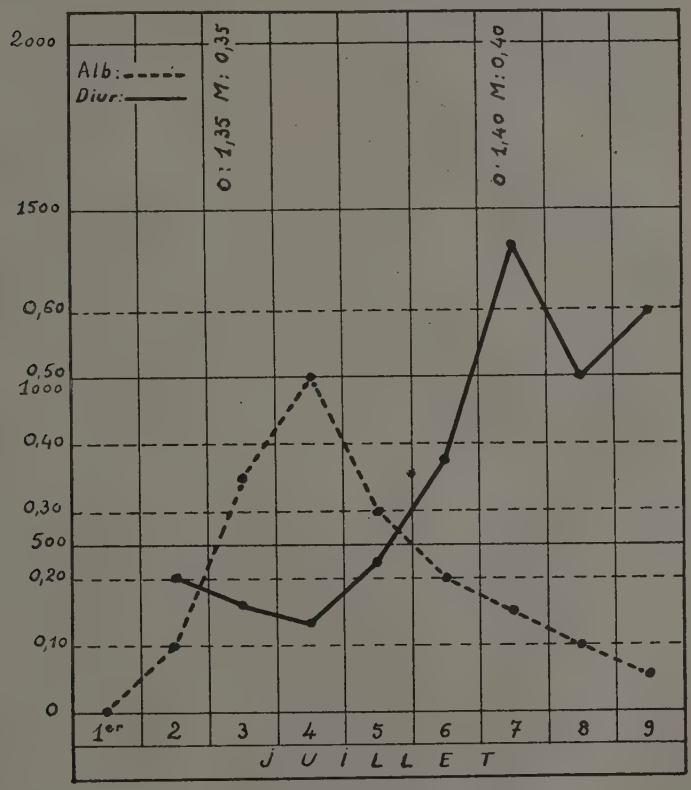


Fig. 3. — Courbes de l'albuminurie et de la diurèse (Cas du Médecin-Lieutenant T...).

Au centre, la lésion est nettement surélevée, de coloration rouge foncé, avec piqueté hémorragique, tandis qu'à la périphérie elle est rosée sans bords surélevés, reposant sur une base indurée. Elle a l'aspect d'un gros furoncle, à la phase présuppurative. Par la suite cette lésion s'atténuera mais le départ de T... ne me permit pas de voir si elle laissait derrière elle une pigmentation tenace.

Les 5 et 6 juillet, T... se lève et mange légèrement. A la débâcle diarrhéique du 3 juillet a succédé de nouveau de la constipation.

Les signes urinaires sont en voie de régression :

Le 5, albumine : 0,30, 450 cm³ d'urine,

Le 6, albumine : 0,20, 750 cm³ d'urine.

Le 7 juillet, il se produit une crise urinaire, la quantité d'urine émise dans les dernières 24 heures étant de 1.400 cm³ la diurèse sera normale par la suite oscillant aux alentours de 1.100 cm³. L'albumine continue à rétrocéder : 0 cg. 15 et les jours suivants : 0,10 puis traces (0,05). Une centrifugation des urines ne donne qu'un léger culot, avec les mêmes éléments que lors du précédent examen mais très rares.

Une nouvelle synergie médicamenteuse est faite le 7 juillet, avec les doses suivantes :

Moranyl.	0,40
Orsanine	1,40

en une seule injection. La température qui avait légèrement remonté redescend le lendemain.

Le 8 juillet, on constate que le foie réagit encore violemment à l'orsanine par une décoloration passagère des selles.

Par la suite, T... mène de nouveau une vie normale et nous continuons le traitement aux doses de :

Moranyl.	0,50
Orsanine	1,50

au même rythme : d'une injection tous les 4 jours. Elles ne furent suivies d'aucun incident. Puis T... fut évacué sur l'hôpital du Point G pour continuation du traitement et en vue de son rapatriement.

En résumé, T... présenta une trypanosomiase à la période d'invasion, évoluant d'une façon un peu atypique, et se compliquant d'atteinte rénale. Un accident primaire typique fut observé. Le traitement à l'orsanine provoqua, comme il a déjà été constaté souvent chez l'Européen, une violente réaction hépatique à la suite des deux premières séries médicamenteuses. De plus, il y eut une forte crise trypanolytique après la première synergie.

Considérations cliniques. — Quelques points particuliers de cette observation méritent d'être discutés :

1° *Date de contamination et accident primaire.* — Faut-il attribuer au trypanosome les lésions cutanées observées une quinzaine de jours avant le début fébrile de la maladie?

Dans ce cas, il faudrait admettre une infection datant de fin mai ou début de juin, évoluant à bas bruit, la fièvre du 1er juillet ayant fixé l'attention.

Nous ne croyons pas à la nature spécifique de ces lésions pour trois raisons : *a*) parce qu'elles ne rappellent en rien les trypanides décrites au cours de l'évolution de la maladie; *b*) parce que T... ne présenta aucun épisode fébrile pendant tout le cours du mois de

juin ; *c*) enfin parce que le pseudo-furoncle apparu plus tardivement au niveau de la région hépatique présenta tous les caractères de l'accident primaire de la trypanosomiase : siège, date d'apparition concordant avec celle de la fièvre, aspect d'empâtement légèrement douloureux, sans tendance à la suppuration, avec en plus l'existence d'un piqueté hémorragique marqué. Il n'y eut cependant aucun engorgement ganglionnaire, ce qui s'explique par la rapidité du traitement. Par suite, la plupart des auteurs admettant qu'en moyenne la période d'incubation est d'une dizaine de jours, on doit fixer aux alentours du 20 juin la date de contamination de T...

2° *Fièvre d'invasion.* — Alors que dans les deux auto-observations devenues classiques de Kérandel (1) et de Bablet (2), le maximum thermique n'a été atteint qu'au 5e et 4e jour, nous l'avons constaté dès le 1er jour, la fièvre se maintenant pendant deux jours en plateau, faits qu'il faut sans doute rapporter à l'infestation sanguine massive décelée par les deux examens de sang pratiqués.

3° *Signes généraux et digestifs.* — La pauvreté des symptômes spécifiques à cette période est à remarquer ; l'asthénie, la céphalée, les courbatures, les douleurs précordiales, maintes fois signalées, accompagnant toutes les grandes élévations thermiques.

Du point de vue digestif, alors que Sicé (3) écrit qu'une « diarrhée profuse simple ou dysentériforme peut être » avec la fièvre les seuls symptômes du début de l'infection nous avons eu au contraire affaire à une constipation marquée.

4° *Complications rénales.* — Ce sont les plus intéressantes à notre avis : elles ont consisté en oligurie, albuminurie, présence de cellules rénales et surtout de cylindres granuleux. Elles ont apparu avant tout traitement et ont été guéries rapidement par celui-ci.

Quand on parcourt la littérature médicale à propos de l'existence de complications rénales au cours de la trypanosomiase on est frappé par les contradictions des différents auteurs :

Martin et Darré écrivent qu'au cours de la première période de la maladie « l'albuminurie est rare et les fonctions rénales s'accomplissent de façon satisfaisante » (4) puis, à propos de l'observation du professeur L... qui se contamina au laboratoire par une souche dont l'origine ne fut jamais précisée et qui présenta, plusieurs mois après le début présumé de l'affection, de l'oligurie, de l'albuminurie et des cylindres granuleux et des cellules rénales dans les urines, ils soulignent que « les complications rénales sont rares au cours de la trypanosomiase ; nous ne les avions observées, ajoutent-ils, jusqu'ici que sur un seul de nos malades arrivé à la période ultime de son affection » (5).

Castellani ne signale rien d'anormal au niveau de l'appareil

urinaire (6), de même pour Manson, les urines sont normales (7).

Sicé, par contre (3), écrit à propos du stade lymphatico-sanguin de la trypanosomiase que l'appareil urinaire n'est pas non plus épargné. « Les urines sont rares, albumineuses ; l'albuminurie n'est « cependant pas constante, mais elle peut être vue dans un grand « nombre de cas... L'albuminurie se retrouve non seulement au « début de l'affection, mais pendant toute son évolution ; elle « persiste donc pendant que s'installe une néphrite chronique... » Pendant le cours de la trypanosomiase nerveuse « l'albuminurie « accompagne la néphrite chronique : sa quantité reste variable « sans atteindre un taux alarmant ».

De Marqueissac a trouvé que, sur 33 trypanosomés examinés spécialement à ce point de vue avant tout traitement, 25 présentaient de l'albuminurie (donc 75 o/o) et il conclut que la seule présence du trypanosome provoque chez l'homme une albuminurie peu poussée et transitoire, car elle cède facilement au traitement (8).

Personnellement à Sikasso sur 10 malades au stade lymphatico-sanguin, et 50 au stade de méningo-encéphalite, nous n'en avons trouvé que 1 pour la première série et 10 dans la seconde qui ont présenté de l'albuminurie et toujours inférieure à 1 g.

Enfin, nous n'avons pas trouvé d'observations de trypanosomiase, mentionnant l'existence de complications rénales à la période d'invasion de la maladie.

Si donc le trypanosome peut à la longue provoquer des lésions de néphrite chronique au stade nerveux de la maladie, au cours de la période d'invasion et lymphatico-sanguine il semble que l'on ait affaire, quand l'appareil urinaire est touché, à une néphrite aiguë légère, voire même à une simple irritation du rein, dont les vaisseaux et les canalicules sont légèrement altérés, lésions d'ailleurs qui rétrocèdent rapidement sous l'action d'un traitement spécifique, même en employant des médicaments qui, comme le Moranyl, lèsent assez souvent le rein.

Comme dans le cas de Martin et Darré, il est logique de se demander si l'apparition de la néphrite n'est pas liée au nombre considérable des trypanosomes contenus dans le sang et comme ces auteurs le font remarquer il est impossible de savoir si la néphrite est le fait du flagellé lui-même ou la conséquence de l'élimination des protéines étrangères non spécifiques libérées par la destruction massive du parasite dans l'organisme.

Conclusion

En résumé, il peut survenir au cours de la trypanosomiase des complications rénales, mais on est loin d'être renseigné sur leur fréquence et leur importance exactes, parce qu'elles n'ont pas été

recherchées systématiquement, passant au second plan tout au long de l'évolution d'une maladie à la symptomatologie riche et variée.

La conclusion que nous tirerons de ces faits est qu'il serait quand même intéressant à l'avenir d'être fixé sur ce point.

Bibliographie

1. Kérandel (J.). — Un cas de trypanosomiase chez un médecin (auto-observation). *Bul. Soc. Path. exot.*, 1910, p. 642.
2. Bablet (J.). — A propos de deux auto-observations de trypanosomiase africaine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1929, p. 949.
3. Sicé (A.). — *La trypanosomiase humaine en Afrique intertropicale*, 1937, Vigot, Paris.
4. Martin (L.) et Darré (H.). — La maladie du sommeil. Etude clinique et thérapeutique de la trypanosomiase humaine dans la race blanche. *Journal médical français*, 1911, 15 février.
5. Martin (L.) et Darré (H.). — Un cas de trypanosomiase humaine contractée au laboratoire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1912, p. 883.
6. Castellani et Chalmers. — *Manuel of Tropical Medecine*, 1913.
7. Manson Bahl (Ph.). — *Manson's Tropical Diseases*, 1935.
8. De Marqueissac. — Prospections de la maladie du sommeil effectuées au Togo 1931-1933. Résultats de laboratoire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1934, p. 247.

Discussion.

G. Muraz. — L'observation présentée par M. Neel est très intéressante. Elle l'est surtout pour moi, qui ai connu son malade. Il était sous mes ordres lorsqu'il fut trypanosomé. Une telle observation mériterait d'être longuement discutée, car elle soulève comme on va le voir une question thérapeutique fondamentale et toute d'actualité. Mais l'heure très avancée de cette séance ne me permettra pas de m'étendre sur ce sujet, comme il serait désirable.

Ce qui me préoccupe, dans ce cas, ce sont les complications rénales dont l'auteur souligne avec raison l'originalité, la non-fréquence plutôt à cette première période de l'affection.

Sont-elles vraiment imputables à la trypanosomiase, comme l'indique l'observation ? Cela paraît ne pas faire de doute, puisque avant la première injection trypanocide l'albumine a été constatée, à un taux faible, dans les urines.

Mais je me demande s'il n'eût pas été prudent de ne pas user du moranyl, produit nocif, — fait bien connu, — pour des reins fragilisés ? Ce qui semble l'indiquer nettement, c'est l'élévation de

l'albuminurie et l'accentuation de l'oligurie après l'injection synergique du 3 juillet, 1re de la série :

Moranyl.	0,30
Orsanine	1,35

Ultérieurement, avant son évacuation, le malade reçoit la synergie :

Moranyl.	0,50
Orsanine	1,50

tous les *4* jours, le nombre d'injections n'étant pas précisé. Cela, il est vrai, sans complications.

Si je présente cette remarque relative à la contre-indication du moranyl en cas d'albuminurie légère, c'est que j'ai en mémoire la thérapeutique appliquée à un autre trypanosomé européen, peu de mois avant la contamination du médecin-lieutenant T...

Comme ce dernier, ce malade fut traité par la médication synergique « moranyl-orsanine » et, comme lui aussi, il avait présenté une infestation de haute densité. M. Neel signale en effet que son diagnostic fut basé sur deux examens de sang, dont un en frottis (simple ou Ross ?) et l'autre après triple centrifugation sanguine, permettant le constat de flagellés en voie de division et l'indication « d'une infestation massive ».

Le cas que j'évoque, — celui de M. L..., à Dakar, — se termina rapidement par la mort, après quelques injections synergiques de moranyl-orsanine. Il y eut vraisemblablement blocage rénal puisant sa cause dans une hyperinfestation du sujet et une trypano lyse intense consécutive au produit polymédicamenteux injecté, produit trop actif à la dose employée.

Je n'ai plus exactement en mémoire cette posologie, ayant laissé en A. O. F. cette observation si instructive. Mais je crois me rappeler qu'elle fut de l'ordre de celle qu'employa M. Neel.

La Société Parisienne d'Expansion Chimique a indiqué que les doses suivantes ne devraient *en aucun cas être dépassées* pour un adulte de poids supérieur à 50 kg. :

Moranyl	0,50
Orsanine	0,75

Elle a, d'ailleurs, insisté pour que cette synergie soit abaissée de moitié environ (comme l'ont indiqué les essais biologiques, Launoy) :

Moranyl	0,25 ou 0,30
Orsanine	0,50

En septembre 1939, je prescrivais donc à tous les médecins de secteurs de se limiter à ces doses. Et, revenant sur ce point en

décembre de la même année, j'insistais auprès d'eux sur l'emploi d'une formule *c*) (1) :

Moranyl	0,25
Orsanine	0,50

type même de cette thérapeutique qui tend surtout à réaliser ces deux avantages :

— *pouvoir stérilisant renforcé* par la simultanéité de l'injection des deux sels ;

— *économie considérable puisque posologie basse* de ceux-ci.

(1) Comme la synergie « moranyl-tryparsamide » a donné en deuxième période de remarquables résultats (dans plusieurs secteurs, mais notamment au Dahomey), je crois intéressant de reproduire ici un extrait de la lettre ministérielle du 28-7-39, qui suivit le décès L... à Dakar, dont je viens de parler. Après discussion de la question (Launoy, Montalieu, Millous, Sicé), on y lit :

« En conclusion, la Société Parisienne d'Expansion Chimique indique que les posologies suivantes ne devraient pas être dépassées dans aucun cas pour un adulte d'un poids supérieur à 50 kg. :

1° Moranyl	0,50
Tryparsamide	1,50
2° Moranyl	0,50
Orsanine.	0,75
(en injections simultanées).	

La Société insiste tout particulièrement pour que ces doses soient considérées comme des maxima à ne pas dépasser ; elle signale en outre que, très certainement, des effets curatifs satisfaisants doivent pouvoir être obtenus avec des doses notablement moindres, *en particulier en ce qui concerne la synergie moranyl-orsanine*, si l'on s'en rapporte aux essais biologiques. Il semble qu'on pourrait employer les doses suivantes :

Moranyl	0,25 ou 0,30
Orsanine	0,50

Des essais devront être entrepris dans ce sens et les résultats m'en seront communiqués, sous le présent timbre, dès que des indications précises auront été obtenues.

D'ailleurs le docteur Muraz reste en définitive juge des médicaments à employer et de leur dosage.

Pour le Ministre et p. o., L'inspecteur général du Service de Santé des Colonies : Blanchard ».

Rappelées comme je l'ai dit en décembre 1939, ces directives furent concrétisées en trois formules synergiques :

a) Moranyl	0,50
Tryparsamide	1,50
b) Moranyl	0,50
Orsanine.	0,75

ou :

c) Moranyl	0,25
Orsanine.	0,50

12 injections à 5 (cinq) jours d'intervalle, soit 2 mois de traitement. Un mois de repos. Contrôle du L. C. R. Reprise d'une série de 12 injections, à 5 (cinq) jours d'intervalle. Contrôle du L. C. R.

A titre indicatif je signalais alors qu'en un secteur 20 malades avaient par erreur, en 1938, reçu d'un infirmier isolé *28 injections à 4 jours d'intervalle et sans interruption.*

Sur ce nombre, 5 trypanosomés furent atteints d'amaurose ou de troubles oculaires (héméralopie). En outre je signalais que, contrôlés par la P. L., la plupart de ces malades « présentaient une dissociation albumino-cytologique caractérisée par une diminution marquée du nombre des éléments blancs et, au contraire, par une élévation notable du taux de l'albumine. Dissociation qui, à mon sens, ne saurait trouver d'autre explication que dans une irritation médicamenteuse, aisément prévisible du reste, dont les conséquences ne sont sans doute pas anodines ».

Au sujet de la mise en pratique de la thérapeutique synergique chez les malades libres et chez les trypanosomés hospitalisés, j'avais prescrit :

« Afin d'aller vite, à l'heure actuelle où des masses de virus sont à stériliser, j'ai précisé (instructions nº 8, du 3-9-39) que jusqu'à nouvel ordre la thérapeutique synergique ne serait pas mise en pratique par les équipes mobiles de traitements, mais réservée aux hypnoseries (secteurs spéciaux) ou aux centres médicaux (secteurs annexes).

Dans ces formations, le médecin traitant restera juge du nombre d'injections de chaque série, selon les constatations qu'il fera du L. C. R... Si les essais dont il s'agit sont encourageants (2 séries de 12 injections du type *c*), séparées par 1 mois de repos = 5 mois) j'envisagerai d'en autoriser l'emploi, dans certains secteurs, par quelques équipes mobiles de traitement... »

Pour conclure, je crois :

1º *prudent*, — et par surcroît logique pour des raisons d'économie —, *de ramener la synergie « moranyl-orsanine » à la formule faible* (*c*) indiquée par M. Launoy (Specia) ;

2º *contre-indiqué d'employer le moranyl chez des malades présentant une forte infestation sanguine et*, a fortiori, *chez des sujets albuminuriques, même faiblement*, cas du médecin-lieutenant T... Car des phénomènes de lyse et, par elle, de blocage rénal seront toujours à redouter. L'observation L..., de Dakar (dont l'observation T..., de Sikasso, ne fut heureusement qu'une partielle réplique), me paraît bien illustrer cela.

Enfin je demande à M. Neel la permission de lever l'anonymat de son malade. Le médecin-lieutenant T... est le médecin-lieutenant Torresi qui contracta la trypanosomiase en service commandé, alors qu'il se trouvait sous mes ordres. Pendant 2 ans il eut la très

lourde charge de dépister les trypanosomés, de les stériliser et de les traiter dans des régions immenses, actuellement surveillées par quatre secteurs de prophylaxie. C'est dire combien dure et ingrate fut sa tâche. Chef du service de santé du Soudan, le médecin-général Sicé (*) sut apprécier son labeur, son esprit clairvoyant et son dévouement.

Pour ma part, l'ayant jugé de même, je l'ai après sa contamination au Soudan proposé pour une récompense précise, très honorable, bien méritée, dont j'ai le regret de dire qu'elle lui fut mesurée.

L'ACTION ANTHELMINTHIQUE DES COLORANTS TRIPHÉNYLMÉTHANIQUES

Par R. DESCHIENS

Nous avons montré, dans une note récente (**), que de nombreux dérivés du triphénylméthane présentaient *in vivo* et *in vitro* des propriétés anthelminthiques vis-à-vis de Nématodes et de Cestodes, parasites des Mammifères. Parmi les plus actifs des dérivés étudiés nous avons particulièrement retenu la fuchsine basique, la parafuchsine, la fuchsine diamant (mélange de fuchsine et de para-fuchsine), le violet cristallisé, le violet de gentiane (mélange de violets hexa- et pentaméthylés), le vert de méthyle, le sulfate et le chlorhydrate de vert malachite, le vert brillant et le vert éthyle.

Nous avons, en outre, établi : 1° que les dérivés triaminés, du type de la fuchsine ou du violet hexaméthylé étaient en général plus anthelminthiques que les dérivés diaminés du type du violet de Doebner ; 2° que la sulfonation des dérivés, par exemple la transformation de la fuchsine basique en fuchsine acide sous l'influence de l'acide sulfurique, réduisait ou supprimait leurs propriétés anthelminthiques ; 3° que la toxicité faible pour les Mammifères et pour l'Homme des colorants considérés, opposée à leur toxicité forte pour les Invertébrés et singulièrement les Helminthes, permettait leur utilisation thérapeutique, leur coefficient chimiothérapeutique $\left(\text{rapport de la dose curative à la dose toxique minima mortelle } \frac{C}{T}\right)$ laissant une large marge d'utilisation pratique ; 4° que la médication devait être portée soit par l'ingestion de pilules à enrobages appro-

(*) A. Sicé et F. Torresi. L'application des synergies médicamenteuses au traitement de la trypanosomiase humaine (in *Bull. Soc. Pathol. exotique*, séance du 14-12-1938).

(**) *C. R. Acad. Sc.*, séance du 22 novembre 1943.

priés, soit par des injections intestinales, à l'étage du tube digestif constituant l'habitat du parasite à atteindre.

Les propriétés antiseptiques des matières colorantes dérivées du triphénylméthane et l'utilisation de ces produits à des fins thérapeutiques contre les Bactéries et les Protozoaires sont des notions déjà anciennes auxquelles de grands noms de médecins, de chimistes et de biologistes tels que ceux de R. Koch (1880), Ehrlich (1883), M. Nicolle et F. Mesnil (1907) sont attachés. Cependant, l'action toxique, parasiticide, des colorants triphénylméthaniques, vis-à-vis des Helminthes et à l'égard d'autres Invertébrés, ainsi que l'introduction de ces composés dans la thérapeutique anthelminthique n'avaient pas alors été envisagées. Les premiers faits positifs enregistrés sur ce point sont ceux apportés par E. C. Faust et Yao-Ke-Fang (1926) relativement au rôle thérapeutique du violet de gentiane dans les distomatoses à *Clonorchis sinensis* et ceux de C. de Langen (1928) sur l'action du violet de gentiane dans l'anguillulose humaine. Ces auteurs faisaient généralement ingérer ou injectaient aux sujets à traiter des solutions de colorants, ce procédé offrait des inconvénients car le colorant se fixait en grande partie sur les tuniques des premiers étages de l'appareil digestif ou sur le chyme ou encore se transformait en leuco-dérivés, avant d'atteindre le lieu d'habitat des parasites à détruire.

Depuis, les travaux cliniques de W. Wright et F. J. Brady (1940), de J. Rachet, A. Busson, P. Galmiche et J. Rosey (1943) sur le traitement de l'oxyurose par le violet de gentiane, les recherches expérimentales de R. Deschiens (1943) sur l'action anthelminthique des dérivés triphénylméthaniques ont montré la nécessité, pour obtenir une pleine action, de libérer le produit actif (pilules enrobées, solutés) directement dans le foyer du peuplement parasitaire à atteindre.

Nous nous proposons, dans cette communication préliminaire relative aux dérivés triphénylméthaniques, d'apporter des précisions : 1° sur les tests de l'activité anthelminthique de ces dérivés ; 2° sur les relations existant entre la structure moléculaire des colorants et leur pouvoir anthelminthique ; 3° sur leur mode d'action vis-à-vis des Helminthes sensibles ; 4° sur leur toxicité, leur marge d'utilisation pratique, leur posologie et leur mode d'emploi ; 5° sur les résultats thérapeutiques enregistrés par leur usage en pathologie humaine et vétérinaire.

*
* *

1° Tests d'activité. — Nous avons utilisé un test comportant trois épreuves pour déterminer ou pour comparer le pouvoir anthelminthique éventuel des dérivés triphénylméthaniques étudiés. Ces

épreuves sont les suivantes : 1° l'action *in vitro* d'une solution à 1 p. 3.000 du produit à essayer, dans l'eau distillée, à pH 7, sur une coproculture de *Rhabditis macrocerca* (Kreis et Faust, 1933). Rhabditidé saprophyte isolé des selles du lapin de garenne (*) et dont la résistance aux anthelminthiques en général constitue une épreuve pilote ; 2° l'action *in vitro* de la même solution sur les larves d'un strongle commun du tube digestif du mouton, *Hæmonchus contortus* (Rudolphi, 1803) ; 3° l'action *in vivo* sur deux Oxyuridés de la souris, *Scyphacia obvelata* (Rudolphi, 1802) et *Aspicularis tetraptera* (Nitzsch, 1821) très fréquemment rencontrés dans les élevages et réagissant d'une façon sensiblement égale du point de vue pharmacodynamique. Pour cette troisième épreuve, la technique utilisée consiste en une injection intestinale quotidienne de 0 cm³ 75, pour une souris de 20 g., d'une solution à 1 p. 2.000 dans l'eau distillée du produit considéré (0 g. 019 par kilogramme d'animal), pendant 10 jours consécutifs.

Pour ce qui concerne l'activité des dérivés du triphénylméthane sur les Cestodes, nous avons eu recours à une technique d'épreuve (4e épreuve) identique à la 3e épreuve, mais portant sur *Hymenolepis nana*, var. *fraterna* (Von Siebold, 1852) de la souris.

Les résultats obtenus relativement à la fuchsine basique (R. A. L.), la para-fuchsine (R. A. L.), la fuchsine diamant (R. A. L.), la fuchsine acide (R. A. L.), produit de sulfonation de la fuchsine basique, le violet cristallisé (R. A. L.), le violet de gentiane (R. A. L.), le vert de méthyle (Grübler), le sulfate de vert malachite (R. A. L.), le bleu de méthyle (Grübler), le vert sulfo ou vert lumière (R. A. L.) et le vert brillant (R. A. L.) sont consignés dans le tableau annexé à ce travail. Ils sont représentés par les symboles ci-après :

1re épreuve : *Rhabditis* morts en moins de 48 heures : (++) ; *Rhabditis* morts en moins de 72 heures : (+) ; *Rhabditis* vivants après 48 heures : (—).

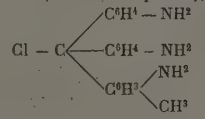
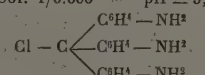
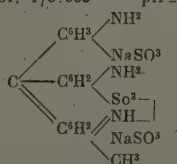
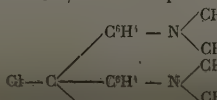
2e épreuve : Larves mortes en moins de 6 heures : (++) ; larves mortes en moins de 24 heures : (+) ; larves vivantes après 24 heures : (—).

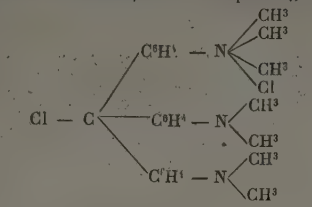
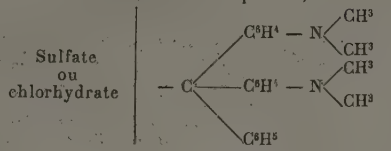
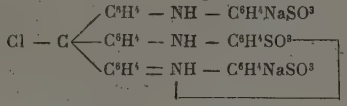
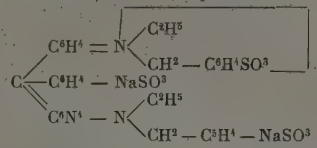
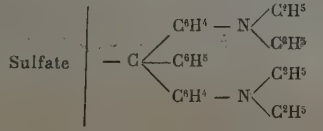
3e épreuve : Absence de *S. obvelata* ou d'*A. tetraptera*, à l'autopsie des souris sacrifiées après 10 jours de traitement : (+) ; présence des parasites après 10 jours de traitement : (—).

4e épreuve : Absence ou présence d'*H. nana* morts à l'autopsie : (+) ; présence d'*H. nana* vivants : (—).

(*) Souche Ch. Joyeux.

TABLEAU I. — ACTION ANTHELMINTHIQUE DES DÉRIVÉS DU TRIPHÉNYLMÉTHANE $H-C(C^6H^5)_3$

Désignation	Formule	1re ÉPREUVE *in vitro*. *Rhabditis macrocerca*. Sol. 1/3.000	2e ÉPREUVE *in vitro*. Larves d'*Hæmonchus contortus*, strongle du mouton. Sol. 1/3.000	3e ÉPREUVE Activité anthelminthique *in vivo* sur *S. obvelata* et *A. tetraptera*, oxyures de la souris 0g.09 par kg. en solution (10 jours)	4e ÉPREUVE Activité anthelminthique *in vivo* sur *H. nana* de la souris, 0g.019 par kg. en solution (10 jours)
1) Fuchsine basique (R. A. L.)	Sol. 1/3.000 pH = 7,4 	(++)	(++)	(+)	(+)
2) Para-fuchsine (R. A. L.)	Sol. 1/3.000 pH = 5,8 	(++)	(++)	(+)	
3) Fuchsine diamant (R. A. L.)	Sol. 1/3.000 pH = 6,5 Mélange de fuchsine et de para-fuchsine	(+)	(++)	(+)	
4) Fuchsine acide (R. A L.)	Sol. 1/3.000 pH = 6 	(—)	(+)	(—)	(—)
5) Violet cristal (R. A. L.)	Sol. 1/3.000 pH = 6 	(++)	(++)	(+)	

7) Vert de méthyle (Grübler)	Sol. 1/3.000 pH = 4,6 	(+)	(+)	(+)	
8) Vert malachite (R. A. L.)	Sol. 1/3.000 pH = 3,5 	(+)	(+)	(+)	(−)
9) Bleu de méthyle. Bleu d'aniline à l'eau. Bleu Lumière (R. A. L. Grübler)	Sol. 1/3.000 pH = 4,5 	(−)	(−)	(−)	
10) Vert sulfo (Vert Lumière) (R. A. L.)	Sol. 1/3 000 pH = 4,3 	(−)	(−)	(−)	
11) Vert brillant (R. A. L.	Sol. 1/3.000 pH = 4,6 	(+)	(++)	(+)	(−)

2° Relations entre la structure moléculaire et les propriétés anthelminthiques. — L'examen du tableau montre que les dérivés triaminés du triphénylméthane sont, dans l'ensemble, plus actifs que les dérivés diaminés, il montre aussi que la sulfonation réduit ou supprime le pouvoir parasiticide. L'étude comparée du tableau fait ressortir que les propriétés toxiques anthelminthiques des dérivés du triphénylméthane augmentent d'une manière générale, avec le nombre des fonctions aminées — NH^2 — NHR ou — NR^2 présentes dans la molécule ; c'est ainsi que le vert malachite possédant deux fonctions aminées tertiaires — NR^2 est moins actif que la fuchsine basique qui possède trois fonctions aminées primaires — NH^2 et que le violet cristallisé à trois fonctions aminées tertiaires.

Le pouvoir anthelminthique croît avec le nombre des fonctions aminées de la molécule, ce qui concorde avec les constatations faites par Kriegler (1911), qui établit que les propriétés antiseptiques vis-à-vis de bactéries données, d'une matière colorante basique, croissaient avec le caractère basique de cette dernière. L'augmentation de poids du radical R. (R. étant un radical gras) des substituants aminés — NH^2 ou — NR^2 qui élève, d'après J. P. Serra (1932), le pouvoir antiseptique de la molécule triphénylméthanique vis-à-vis du bacille pyocyanique, du *Bacillus subtilis* et de *Staphylococcus aureus*, ne paraît pas intervenir avec autant de précision en ce qui concerne les propriétés anthelminthiques ou insecticides de la molécule triphénylméthanique. La fuchsine basique à trois fonctions aminées du type — NH^2 est, en effet, au moins aussi anthelminthique et beaucoup plus insecticide d'après des expériences encore inédites réalisées par E. Roubaud et par nous-mêmes, que le violet cristallisé portant trois fonctions aminées du type — NR^2 avec six restes méthylés — CH^3.

Si l'on peut admettre une certaine hiérarchisation du pouvoir anthelminthique en fonction de la constitution chimique des colorants du triphénylméthane, on doit aussi retenir qu'il existe des exceptions à la règle et que, dans une même série chimique, certains colorants agissent plus électivement sur certaines espèces d'Helminthes ou d'Invertébrés, ce qui d'ailleurs concorde avec les données de la chimiothérapie. On peut citer en exemple le fait que le sulfate de vert malachite, composé diaminé, exerce *in vivo*, vis-à-vis d'un oxyure de la souris *A. tetraptera*, une action anthelminthique plus marquée que la fuchsine basique et que le violet cristallisé composés triaminés, généralement plus actifs. Un autre exemple de cette électivité d'action est celui de l'activité insecticide marquée, à de très grandes dilutions (1 p. 500.000), du sulfate de vert malachite sur certaines larves

d'insectes ecto-parasites, alors que le violet cristallisé ou le violet de gentiane sont inactifs dans les mêmes conditions.

La sulfonation de la molécule triphénylméthanique réduit ou supprime son pouvoir toxique et anthelminthique. La fuchsine basique qui est anthelminthique vis-à-vis de *Rhabditis macrocerca* et des larves d'*H. contortus* et d'*A. tetraptera* perd pratiquement cette propriété si on la transforme en fuchsine acide par sulfonation. Le vert lumière (vert sulfo R. A. L.) et le bleu de méthyle (bleu d'aniline à l'eau), dérivés sulfonés, sont inactifs dans les épreuves anthelminthiques 1-2-3.

Lorsque la molécule comporte la présence de deux substituants $-NR^2$ et d'un troisième substituant azoté pentavalent et, par conséquent, non aminogène, on a généralement une action anthelminthique moins marquée que lorsque l'on est en présence de trois substituants $-NR^2$, tel est le cas du vert de méthyle (poste 7 du tableau) comparé au violet cristallisé (poste 5 du tableau). De même, la présence d'un atome d'azote pentavalent à la place d'une amine paraît réduire le pouvoir anthelminthique.

D'après les résultats d'expériences en cours, il semble que — par analogie avec l'accroissement du pouvoir antiseptique de certains colorants vis-à-vis de bactéries ou de protozoaires, lorsque le milieu s'alcalinise, fait observé par Provazek (1910) et par Eggerth (1926) — le pouvoir anthelminthique des colorants triphénylméthaniques augmente quand le pH s'élève à partir de pH 5 et jusqu'à pH 7, c'est-à-dire à partir du point iso-électrique des protéines qui est au voisinage de 4,7. Sur le plan pratique, on aurait donc intérêt à neutraliser la région dans laquelle doit porter l'action parasiticide ; il convient d'ailleurs de noter que les échantillons de fuchsine basique et de violet de gentiane, préparés pour la bactériologie, échantillons dont le pH est dans la zone alcaline (postes 1 et 6 du tableau) sont très actifs.

La recherche de l'action de la lumière sur les colorants antiseptiques dans le but d'étudier l'évolution possible de leur pouvoir microbicide après irradiation a été réalisée notamment par R. Dujarric de la Rivière (1931) et par J. P. Serra (1932), ces auteurs ont montré que l'exposition à la lumière des colorants triphénylméthaniques élevait leur pouvoir antiseptique pendant l'irradiation. Nous avons, du point de vue de l'activité anthelminthique, constaté des faits analogues, et l'irradiation par la lumière solaire des solutions de sulfate de vert malachite, en particulier, accroît leur pouvoir parasiticide.

3° Mode d'action sur les Helminthes sensibles. — L'action des dérivés triphénylméthaniques sur les Helminthes et les Inverté-

brés sensibles est une action toxique élective; la possibilité d'utilisation de ces dérivés comme médication anthelminthique résulte, comme nous l'avons dit, de leur toxicité beaucoup moindre pour les Mammifères hôtes, que pour les Invertébrés parasites.

Nous avons déjà indiqué que, pour que son action s'exerce, la médication doit être portée soit à l'état de solution (injection intestinale) soit à l'état particulaire au niveau de l'étage du tube digestif constituant l'habitat du parasite; à ce niveau le colorant se dissout partiellement, imprègne les tissus et se fixe sur le chyme. Comment se comporte-t-il vis-à-vis des Helminthes parasites? C'est ce que nous allons examiner.

Dans les infestations à Nématodes, Helminthes pourvus d'un tube digestif et dont les adultes sont généralement revêtus d'une épaisse cuticule de cornéine, peu perméable, le colorant est ingéré par les parasites en solution ou à l'état particulaire; il est alors absorbé par le ver qu'il colore et intoxique. La pénétration et la diffusion du colorant se voient aisément sur des spécimens d'oxyures de la souris, récoltés au cours d'un traitement par la fuchsine ou par les violets de méthyle, par exemple; les parasites sont colorés de façon assez intense pour que les malades traités qui expulsent des oxyures, en particulier, constatent eux-mêmes que ceux-ci sont parfois teintés en rose (fuchsine) ou en violet (violets de méthyle). Le processus précédent est réalisé, singulièrement chez les ascarides et chez les oxyures, mais lorsque le colorant se trouve en présence de Cestodes sensibles comme *Hymenolepis nana*, qui sont dépourvus de tube digestif, la pénétration se fait par osmose. Le pouvoir absorbant élevé des Cestodes est bien mis en évidence par la coloration intense que ceux-ci acquièrent lorsqu'ils sont en contact avec le colorant, *in vivo*.

L'intoxication mortelle des Helminthes est acquise suivant les espèces en 5 à 10 jours, il faut donc une continuité d'action de 8 à 10 jours au moins pour obtenir expérimentalement la déparasitation. Les Nématodes qui ingèrent du colorant à l'état particulaire sont, dans l'ensemble, tués plus rapidement que les Cestodes qui n'absorbent la médication que par osmose, et par conséquent en quantité plus faible.

Les Helmintes, parasites sensibles à l'action *in vivo* des dérivés triphénylméthaniques, sont présentement les suivants : Nématodes : *Enterobius intestinalis* (Linné, 1758), oxyure de l'homme; *Scyphacia obvelata* (Rudolphi, 1802) et *Aspicularis tetraptera* (Nitzsch, 1821), oxyures de la souris; *Toxocara canis* (Werner, 1782), ascaris du chien; *Ascaris lombricoïdes* (Linné, 1758), ascaris de l'homme; Cestodes : *Hymenolepis nana* var. *fraterna* (Von Siebold, 1852) de la souris; *Hymenolepis diminuta* (Rudolphi, 1819); *Dipylidium caninum* (Linné, 1758).

Les larves de Nématodes qui se sont révélées sensibles sont actuellement celles des genres suivants : *Hæmonchus*, *Bunostomum*, *Dictyocaulus*, *Synthetocaulus*, *Ancylostomum*, *Necator*, Strongylidés des Mammifères. La pénétration du colorant chez les larves se fait par osmose, elle est très rapide ainsi que l'action toxique qui s'affirme *in vitro* après 5 à 30 minutes de contact, suivant les espèces. *In vivo*, lorsque la dose de colorant administrée est suffisante les larves sont mortes dans les déjections émises, il en est ainsi pour les larves de *Dyctiocaulus* et de *Synthetocaulus* Strongylidés qui sont les agents de la pneumonie et de la bronchopneumonie des bovins et des ovins, lorsqu'on administre aux animaux infestés 0 g. 02 à 0 g. 04 de fuchsine basique par kilogramme de poids et par jour.

L'action des dérivés triphénylméthaniques sur les œufs d'Helminthes *in vitro* et surtout *in vivo* offre un intérêt particulier sur le plan de la prophylaxie des helminthiases. Les degrés d'épaisseur et d'imperméabilité de la coque de l'œuf déterminent sa résistance à l'action des matières colorantes actives sur les adultes ou sur les larves. *In vitro*, les œufs des Strongylidés des genres *Hæmonchus*, *Bunostomum*, *Dictyocaulus*, *Synthetocaulus* (syn. *Protostrongylus*), *Ancylostomum* sont tués en moins de 24 heures par des solutions de fuchsine basique, de violet cristallisé, et de vert brillant dont la concentration varie de 1 p. 2.000 à 1 p. 5.000. *In vivo*, il est difficile, mais possible d'atteindre de telles concentrations chez les carnassiers à tube digestif court et de peu de capacité comme le chien, la mort de l'embryon dans les œufs peut alors être réalisée, dans l'ankylostomiase par exemple. Au contraire, chez les herbivores, comme le bœuf ou le mouton, à tube digestif long et de grande capacité, très encombré de cellulose, la destruction des œufs de strongles s'avère pratiquement impossible et nécessiterait l'ingestion de doses de matières colorantes toxiques pour l'hôte ; elle ne peut donc être encore envisagée du point de vue de la prophylaxie des strongyloses des ruminants se diffusant par les œufs.

Les œufs d'Oxyuridés sont peu sensibles à l'action de la fuchsine basique et des violets de méthyle à la concentration de 1 p. 4.000 dans l'eau distillée, ces colorants n'ont d'action léthale sur les œufs qu'en 24 à 48 heures *in vitro*.

4° Toxicité, posologie, mode d'emploi. — L'action anthelminthique des dérivés triphénylméthaniques, qui est une action toxique, pose naturellement le problème de la toxicité de ces composés vis-à-vis de l'hôte à traiter : leur pénétration dans les tuniques intestinales à l'état de colorant est limitée ; leur transformation en leucodérivés intervient rapidement. Le métabolisme dans l'orga-

nisme de ces molécules triphénylméthaniques est un problème non entièrement résolu mais on peut observer, même aux doses thérapeutiques, l'élimination d'un sulfo-conjugué de coloration rose saumon ou rose fuchsia dans les urines. La toxicité varie avec les dérivés considérés, avec leur état physique (solution, cristaux, état particulaire), avec leur mode de pénétration et avec les espèces animales éprouvées. Des épreuves de toxicité peuvent être instituées chez les animaux de laboratoire et particulièrement chez le lapin dont le comportement du point de vue toxicologique est généralement voisin de celui de l'homme.

Nous avons particulièrement étudié du point de vue de leur application thérapeutique éventuelle la fuchsine basique, le violet cristallisé, le violet de gentiane et le sulfate de vert malachite. En ingestion à l'état particulaire et sous la forme pilulaire, la dose minima mortelle de *fuchsine basique* R. A. L., pour le lapin (3 lapins), est de 0 g. 15 par kilogramme et par jour, administrée pendant 10 jours consécutifs. La dose de 0 g. 10 par kilogramme et par jour (3 lapins), administrée pendant 10 jours consécutifs, est bien tolérée. La dose curative dans l'oxyurose chez l'homme étant de 0 g. 005 à 0 g. 01 par kilogramme et par jour, pendant 10 jours, le coefficient chimiothérapeutique s'établirait en première approximation et en considérant la dose minima mortelle pour le lapin comme identique à la dose minima mortelle pour l'homme, à $\frac{C}{T} = \frac{0,01}{0,15} = \frac{1}{15}$, en prenant comme dose curative 0 g. 01 par kilogramme et par jour; ou, à $\frac{C}{T} = \frac{0,005}{0,15} = \frac{1}{30}$ en prenant comme dose curative 0 g. 005 ; soit un coefficient moyen de $\frac{C}{T} = \frac{0,0075}{0,15} = \frac{1}{20}$ ou un indice chimiothérapeutique de 20, très satisfaisant. La dose curative pratique de fuchsine basique pour un homme de 60 kg. est de 0 g. 30 à 0 g. 45 par jour pendant 8 à 10 jours consécutifs, administrée *per os* en pilules glutenisées dosées à 0 g. 05 pour une pilule. Les pilules seront absorbées à raison de 2 à 3 pilules le matin à jeun et une demi-heure avant les deux principaux repas dans un demi-verre d'eau, soit 6 à 9 pilules par jour au total. Il est important que les pilules soient glutenisées et absorbées avec un demi-verre d'eau ; des pilules non glutenisées libérant leur noyau actif dans l'estomac pourraient provoquer des nausées ou des vomissements ; des pilules ingérées sans absorption concomitante d'une quantité suffisante d'eau pourraient séjourner dans l'estomac et s'y désagréger, y libérer leur contenu et provoquer une intolérance gastrique.

Le violet cristallisé R. A. L. et le violet de gentiane R. A. L. ont une action léthale chez le lapin (3 lapins), à la dose de 0 g. 10 par kilogramme et par jour, pendant 6 jours consécutifs, et à la dose de

0 g. 75 par kilogramme et par jour, pendant 10 jours consécutifs. Les lésions observées à l'autopsie consistent en un état congestif très marqué du foie et surtout des reins. La dose de 0 g. 06 par kilogramme et par jour, pendant 10 jours, est bien tolérée (3 lapins). La dose de 0 g. 003 par kilogramme et par jour, pendant 6 jours (0 g. 18 par jour pour un homme de 60 kg.), parfois prescrite chez l'homme, est insuffisante pour être efficace ; la dose curative chez l'homme dans l'oxyurose avec le violet cristallisé (R. A. L.) et avec le violet de gentiane (R. A. L.) est voisine de 0 g. 005 par kilogramme et par jour, soit un coefficient chimiothérapeutique $\frac{C}{T} = \frac{1}{15}$ environ, et un indice chimiothérapeutique de 15.

Le mode d'administration des pilules relève des mêmes règles que celui concernant la fuchsine basique. Rappelons que d'après W. H. Wright et F. J. Brady (1940), la dose minima mortelle du violet de gentiane à l'état particulaire, *per os*, est, chez le lapin (17 lapins), de 0 g. 022 par kilogramme et par jour, pendant 6 jours consécutifs, et chez le chien (2 chiens), de 0 g. 035 à 0 g. 04 par kilogramme et par jour pendant 18 jours. La différence notée dans les doses minima mortelles chez le lapin, par Wright et ses collaborateurs et par nous-mêmes, conduit à conclure que, dans les recherches relatives à l'action anthelminthique des matières colorantes, le colorant utilisé doit être défini avec précision du point de vue de sa pureté chimique et de son pouvoir colorant (pourcentage par rapport à un étalon) afin que l'expérimentateur ou le praticien dispose de produits constants ou comparables.

Le sulfate de vert malachite (R. A. L.) qui se révèle comme une matière colorante anthelminthique particulièrement active dans l'oxyurose a une action léthale chez le lapin (3 lapins) à la dose de 0 g. 10 par kilogramme et par jour en 6 jours, ou de 0 g. 075 par kilogramme et par jour en 10 jours ; la dose de 0 g. 06 par kilogramme et par jour pendant 10 jours est bien tolérée. La dose curative chez l'homme, dans l'oxyurose est de 0 g. 002 à 0 g. 003 par kilogramme et par jour, pendant 8 jours, soit pour un homme de 60 kg., 0 g. 12 à 0 g. 18. Le coefficient chimiothérapeutique $\frac{C}{T}$ est donc de $\frac{1}{30}$, et l'indice chimiothérapeutique de 30.

Le sulfate de vert malachite semble particulièrement intéressant dans l'oxyurose en raison de son activité spécifique à doses faibles ; toutefois, et bien que son indice chimiothérapeutique de 30 soit le plus favorable des quatre colorants que nous venons d'étudier, et permette d'atteindre théoriquement des doses élevées, il convient de ne pas dépasser chez l'homme les doses curatives de 0 g. 002 à 0 g. 003 par kilogramme et par jour, en commençant par une dose de 0 g. 002 ; les doses plus élevées pouvant entraîner de la diarrhée

ou des douleurs abdominales doivent être surveillées. Le mode d'administration en pilules gluténisées est le même que celui concernant la fuchsine et les violets de méthyle.

Introduits dans l'organisme à l'état de solution, les dérivés triphénylméthaniques ont une toxicité sensiblement plus élevée qu'en ingestion à l'état particulaire, leur absorption rapide par la muqueuse intestinale étant alors facilitée ; il convient de remarquer, à ce propos, que la tolérance très grande de l'organisme pour la fuchsine basique à l'état particulaire est probablement liée à la solubilité relativement faible de ce colorant. Chez la souris, et en injection intestinale, la dose minima mortelle de la fuchsine basique (R. A. L.), en solution dans l'eau distillée, est de 0 g. 025 par kilogramme et par jour en 10 jours ; la dose maxima tolérée est de 0 g. 02 par kilogramme et par jour pendant 10 jours. Dans les mêmes conditions, la dose minima mortelle de violet de gentiane (R. A. L.) est de 0 g. 02 par kilogramme et par jour pendant 8 jours, et la dose maxima tolérée, de 0 g. 016 par kilogramme et par jour pendant 10 jours. Pour le sulfate de vert malachite, la dose minima mortelle est de 0 g. 025 par kilogramme et par jour pendant 8 jours, et la dose maxima tolérée, de 0 g. 019 par kilogramme et par jour pendant 10 jours.

Les doses toxiques sont, on le voit, beaucoup plus faibles lorsque les matières colorantes triphénylméthaniques sont utilisées en solution que lorsqu'elles sont administrées à l'état particulaire et l'administration sous la forme de solution est à rejeter du point de vue thérapeutique ; l'absorption par l'organisme est, en effet, dans ces conditions, *maxima*, et l'activité sur les parasites intestinaux, *minima*. Dans le cas, au contraire, où les composés sont ingérés à l'état particulaire, leur solubilisation et leur absorption sont lentes et localisées et l'action sur le parasite est *maxima*.

5° Résultats cliniques. — *En pathologie humaine*, la fuchsine basique (R. A. L.) est curative dans l'oxyurose et dans l'ascaridiose ; dans l'oxyurose, notre expérience porte sur 20 cas. Dans les oxyuroses bénignes, la dose de 0 g. 005 par kilogramme et par jour (0 g. 30 par jour, pour un adulte de 60 kg.) administrée pendant 10 jours, avec renouvellement de deux à trois séries semblables coupées par des périodes de repos de 6 jours, s'est révélée efficace. Dans deux cas d'infestation massive, la guérison a été obtenue avec des doses de 0 g. 007 à 0 g. 008 par kilogramme et par jour (0 g. 40 à 0 g. 50 environ, pour un adulte de 60 kg.) pendant 10 jours et en trois et quatre cures.

Nous avons observé un cas d'ascaridiose humaine traité et guéri par 0 g. 008 de fuchsine basique par kilogramme et par jour, admi-

nistrée suivant la technique relatée ci-dessus pour l'oxyurose. Ajoutons que la fuchsine basique est une matière colorante anthelminthique intéressante en thérapeutique, en raison de sa grande tolérance, même à doses élevées (0 g. 10 par kilogramme et par jour chez le lapin, 0 g. 01 par kilogramme et par jour chez l'homme) par le tube digestif et par les reins.

Les résultats obtenus dans l'oxyurose humaine par l'usage des violets de méthyle ainsi que la posologie pratique de ces dérivés, sont exposés dans la thèse de Doctorat en médecine de notre collaborateur P. Laurent.

Le sulfate de vert malachite est, ainsi que nous l'avons indiqué, une médication offrant un intérêt majeur en raison de sa spécificité d'action à doses faibles dans l'oxyurose. Dans deux cas d'oxyurose humaine intense de l'adulte, nous avons obtenu la disparition des parasites avec des doses de 0 g. 002 et 0 g. 003 par kilogramme et par jour, appliquées pendant 8 jours consécutifs (0 g. 12 à 0 g. 18 pour un adulte de 60 kg.) et en deux cures successives séparées par un repos de 8 jours. Les doses supérieures à celles indiquées ci-dessus doivent être surveillées.

En pathologie vétérinaire, en dehors des résultats expérimentaux déjà signalés, nous avons obtenu la déparasitation, contrôlée à l'autopsie de deux chiens infestés de *Dipylidium caninum* et de *Toxocara canis* avec des doses de fuchsine basique (R. A. L.) de 0 g. 02, par kilogramme et par jour, administrées pendant 10 jours consécutifs en deux cures successives. Dans un cas d'ankylostomiase canine traitée dans les mêmes conditions, nous avons constaté la guérison clinique de la maladie et la réduction du nombre des œufs de 150 à 1,1 par gramme de matières fécales ; cependant, la stérilisation parasitaire n'a pas été obtenue.

Dans deux cas de strongylose intestinale à *Bunostomum* et à *Hæmonchus*, nous avons obtenu une rétrocession des symtômes et la réduction du nombre des œufs émis, mais non la déparasitation, avec les doses cependant élevées, de 0 g. 03 à 0 g. 04 de fuchsine basique par kilogramme et par jour. Nous renouvelons, à ce propos, deux remarques : 1° il est beaucoup plus facile d'obtenir une action parasiticide avec des matières colorantes anthelminthiques chez les carnassiers à tube digestif court et à chyme laissant peu de résidus alimentaires, que chez les ruminants dont l'encombrement digestif est considérable et dont le chyme laisse un volume important de cellulose non digestible qui fixe une grande partie de la médication ; 2° les Nématodes qui, comme les oxyures ou les ascarides, prélèvent partiellement ou totalement leurs aliments dans le contenu intestinal, s'intoxiquent par ingestion de la matière colorante anthelminthique dissoute ou à l'état particulaire qui

imprègne fortement le chyme; les Nématodes qui, au contraire, et c'est le cas des Strongylidés, utilisent exclusivement pour leur alimentation les tissus ou le milieu intérieur de l'hôte, n'absorbent qu'une quantité de matière colorante insuffisante pour exercer sur eux une action léthale.

Conclusions

Les matières colorantes dérivées du triphénylméthane ont des propriétés anthelminthiques vis-à-vis de Cestodes et de Nématodes de l'Homme et des Mammifères; les composés triaminés (fuchsines, violets de méthyle) sont plus actifs dans l'ensemble que les composés diaminés (vert malachite, vert de méthyle, vert brillant) mais ceux-ci peuvent avoir une action élective vis-à-vis de certaines espèces parasites.

Le pouvoir anthelminthique s'élève *in vitro* à partir de pH 5, zone voisine du point isoélectrique des protéines. La sulfonation réduit ou supprime les propriétés anthelminthiques des dérivés triphénylméthaniques, l'action de la lumière accroît leur pouvoir parasiticide.

Le mode d'action sur les vers des dérivés anthelminthiques est en rapport avec l'ingestion (Nématodes) ou l'absorption par osmose (Cestodes) de la matière colorante à l'état particulaire ou dissoute. Trois dérivés ou groupes de dérivés sont présentement à retenir du point de vue thérapeutique : la fuchsine basique très bien tolérée à haute dose et active dans diverses helminthiases humaines ou vétérinaires et dont la dose curative chez l'homme dans l'oxyurose et l'ascaridiose, par exemple, est de 0 g. 005 à 0 g. 01 par kilogramme de poids et par jour (coefficient chimiothérapeutique $= \frac{1}{20}$, indice chimiothérapeutique : 20); les violets de méthyle (coefficient chimiothérapeutique $= \frac{1}{15}$, indice chimiothérapeutique : 15) ; le sulfate de vert malachite dont l'action dans l'oxyurose est spécifique à la dose de 0 g. 002 à 0 g. 003 par kilogramme et par jour (coefficient chimiotérapeutique $= \frac{1}{30}$, indice chimiothérapeutique : 30) mais dont l'action sur l'appareil digestif au-dessus d'une dose de 0 g. 003 par k. et par j. doit être surveillée. Les principaux Helminthes sensibles à l'action des matières colorantes triphénylméthaniques appartiennent aux genres *Hymenolepis*, *Dypilidium*, *Enterobius* (oxyures), *Ascaris* et *Toxocara*.

Institut Pasteur.
Groupe des Services de Parasitologie

Bibliographie principale

Deschiens (R.). — Sur les propriétés anthelminthiques des dérivés du triphénylméthane. *C. R. Académie des Sciences*, séance du 22 novembre 1943.

Faust (E. C.) et Yao Ke-Fang. — Specific Therapeusis in Clonorchis infections. *Arch. für Schiffs- und Tropen. Hyg.*, 1926, XXX, pp. 383-391.

Kawai (T.). — Experimental studies on the Clonorchicidal, effect of Gentian-Violet. *Journ. of the Med. Assoc. of Formosa*, 1937, XXXVI, p. 934.

Langen (C. D. de). — Anguillulosis and the Syndrome of the « Idiopathic hypereosinophilia ». *Mededeelingen v. d. dienst. der Volksgezondheid in Nederlandsch Indië, foreign edition*, 1928, XVII, pp. 515-529.

Laurent (P.). — Le cristal violet dans le traitement de l'oxyurose. Thèse de Doctorat en médecine, Paris, 1944.

Rachet (J.), Busson (A.), Galmiche (P.) et Rosey (J.). — Traitement de l'oxyurose par le violet de gentiane. *Arch. Maladies App. dig.*, 1943, XXXII, pp. 44-46.

Serra (J. P.). — Pouvoir bactéricide des matières colorantes dérivées du triphénylméthane. Thèse de Doctorat ès Sciences, Nancy, 1932.

Thomasset (A.). — Le traitement de l'oxyurose par le violet de gentiane. *Lyon Médical*, 1943, CLXX, pp. 390-392.

Wright (W. H.), Brady (F. J.) et Bozicevich (J.). — Studies on Oxyuriasis, VIII. A preliminary note on therapy with Gentian-Violet. *Proc. of the Helminthol. Soc. Washington*, 1938, V, pp. 5-7.

Wright (W. H.) et Brady (F. J.). — Studies on oxyuriasis, XXII. The efficacy of Gentian-Violet, in the treatment of Pinworm infestation. *Jour. Amer. Med. Assoc.*, 1940, CXIV, pp. 861-866.

Discussion.

M. Launoy. — Je désirerais savoir si les matières colorantes dérivées du triphénylméthane étudiées par M. R. Deschiens ont une action sur les œufs d'Helminthes car, si ces œufs étaient tués par ces composés chimiques, cela offrirait un intérêt prophylactique.

M. R. Deschiens. — La fuchsine, les violets de méthyle, le vert brillant, *in vitro*, à une concentration de 1 p. 5.000, tuent les œufs à coque mince du type ankylostome en moins de 24 heures. Pour ce qui concerne les œufs à coque épaisse, bien que nos expériences ne soient pas encore terminées, nous pouvons signaler que les œufs d'oxyures de la souris sont tués en moins de 48 heures par une solution de fuchsine basique à 1 p. 5.000. Le point de vue prophylactique signalé par M. Launoy a été envisagé dans notre travail, en particulier en ce qui concerne l'ankylostomiase, les strongyloses et l'oxyurose.

CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES DES INVENTIONS ALIMENTAIRES

Par A. GAUDUCHEAU (*)

L'histoire nous apprend que les usages alimentaires de l'humanité ont changé au cours des siècles. Il est possible de mesurer l'étendue et la vitesse de cette évolution. Pour cela, il faut comparer notre régime de civilisés avec celui des hommes primitifs, afin de voir la différence qui existe entre notre nourriture moderne et celle de nos ancêtres (1).

Ceux d'entre nous qui ont eu l'occasion d'explorer des pays exotiques, dans la brousse ou la forêt vierge, où la main de l'homme n'avait encore rien changé aux conditions naturelles, de vivre des seules ressources spontanées du sol inculte, pourront faire cette comparaison. Ils apercevront l'immense portée des inventions de l'agriculture et du feu. Ils comprendront que l'augmentation des produits comestibles résultant de la culture des plantes permit la pullulation de l'espèce humaine. En suivant la marche du progrès technique, ils verront comment s'est opérée la transformation séculaire de notre alimentation.

Aujourd'hui l'homme moderne ne mange presque plus rien qui soit strictement naturel. Il a modifié, par les artifices de la culture, de l'élevage et de l'industrie, presque toutes les denrées. Il est, de tous les animaux, celui dont la nourriture est la plus variée. Dans cette particularité de son régime se trouve peut-être une des causes de sa supériorité, car la nature disposa, pour la construction de l'édifice humain, d'une grande diversité de matériaux.

Notons, en premier lieu, que seul l'homme a su prélever, pour en faire l'essentiel de son alimentation, à la fois la graine, le lait et l'œuf, réserves d'énergie destinées à la jeune plante et à la jeune bête, c'est-à-dire ce que les végétaux et les animaux ont produit de plus précieux et de plus parfait.

Après l'agriculture et le feu nous plaçons au troisième rang, par ordre d'importance, la domestication des animaux, avec son dernier perfectionnement qui est le détournement du lait.

Avant l'homme, aucun autre mammifère n'avait eu l'idée de dérober aux petits d'une espèce voisine le lait qui leur est naturellement destiné. Ce liquide, en effet, n'est jamais libre dans les milieux extérieurs; il passe directement de pis à bouche.

Admirable invention qui consiste à utiliser à notre profit le tra-

(*) Séance du 13 octobre 1943.

vail de cette étonnante machine qui absorbe de la paille ou de l'herbe à un bout et qui donne à l'autre bout un produit parfaitement assimilable pour nous.

Le lait contient un total bien équilibré de principes nutritifs. Il renferme aussi des éléments excitants du système nerveux. Les résultats concordants d'expériences faites en Angleterre, en Amérique et au Japon, dans des milieux pauvres, ont montré que l'addition de lait écrémé à leur régime habituel développe la turbulence des enfants (I, p. 54). Cette dernière propriété du lait est probablement due à quelques-uns de ses constituants plus ou moins inconnus et pondéralement minimes, hormones ou molécules protéiques étrangères déterminant des perturbations colloïdales au sein des plasmas ou dans les cellules glandulaires ou nerveuses, faisant jouer un mécanisme antixénique et une excitation physiologique comparable à celle que nous avons étudiée autrefois à propos des effets alimentaires du sang de bœuf cru (2).

Au point de vue de son action sur le système nerveux, le lait pourrait donc être rapproché des autres stimulants généraux dont l'usage s'est développé chez la race blanche au cours du XIX^e siècle : le café, l'alcool, le thé, etc.

La consommation française des laitages a augmenté très notablement (jusqu'à la guerre). Donc nous demandons de plus en plus notre azote alimentaire au règne animal, nous construisons et réparons notre organisme au moyen de matériaux différents de ceux d'autrefois.

Il serait intéressant de savoir dans quelle mesure nous pourrions transformer, par un régime semblable, de jeunes Asiatiques ou Africains qui n'ont jamais bu de lait étranger.

L'usage des aliments fermentés est une autre particularité remarquable de notre alimentation européenne.

Précisons qu'un consommateur adulte, buvant chaque jour un litre de vin à 10°, ce qui était courant avant la guerre, absorbe ainsi 100 g. d'alcool absolu, qui lui apportent 700 calories, soit le quart de sa ration. On voit donc la part considérable que tient l'alcool dans le régime d'un grand nombre de nos compatriotes.

Autrefois, l'usage habituel des boissons alcooliques n'était permis qu'à une faible minorité de gens, à ceux qui avaient des ressources assez élevées pour se procurer ces fantaisies. Aujourd'hui, dans nos pays d'Occident, le développement de la culture de la vigne, les progrès de la technique industrielle et la plus large répartition des richesses ont fait que la consommation abondante des liquides fermentés est à la portée de tout le monde. Il s'y ajoute d'innombrables essences végétales, « apéritifs », etc.

Ainsi, le total des facteurs d'origine animale et végétale surexci-

tant le cerveau a augmenté chez nous dans de très grandes proportions, peut-être décuplé, pendant le dernier siècle; alors que nos ancêtres en avaient été presque totalement privés pendant les mille premiers siècles de leur histoire. On voit, par cet exemple, l'énorme accélération moderne de la vitesse de cette évolution de la technique et des usages.

Nous avons, pour ainsi dire, domestiqué les ferments alimentaires : la levure est soigneusement dirigée pour l'élaboration de nos breuvages; elle est aussi employée à creuser dans le pain des alvéoles qui rendent cet aliment spongieux et digestible. Or, ce champignon est une source importante de ce tonique nerveux qu'on appelle la vitamine antinévritique.

D'autres microbes commencent la digestion du lait et des viandes, de manière que notre estomac ait moins de travail à faire. Alors, nous devenons de plus en plus des parasites sur le reste de la nature, puisque nous vivons des aliments élaborés par les êtres qui nous ont précédés et que nous avons dressés à nous servir.

*
* *

L'espèce humaine, par ses inventions, a changé son milieu et son alimentation; elle s'est placée dans des conditions biologiques artificielles. Elle a fait et continue de faire sur elle-même une expérience inquiétante dont il est impossible de prévoir le résultat.

Elle seule paraît actuellement capable d'inventer. Mais il ne faudrait pas en conclure qu'il en fut toujours ainsi. La grande expérience dont nous venons de parler eut, croyons-nous, des précédents, des analogies au cours de l'histoire naturelle. S'il est vrai que les espèces animales ont apparu progressivement, il faut en déduire que leurs aptitudes et leurs coutumes ont dû aussi se former et se développer d'une manière progressive, que, par exemple, il fallut sans doute de très longs temps pour que les abeilles et les oiseaux apprissent à construire leurs ruches et leurs nids. Les merveilleux aménagements de la cire dans les alvéoles de la ruche et des brindilles dans le nid furent acquis probablement après beaucoup d'inventions, d'essais, d'approximations et d'adaptations. Enfin, ces animaux ayant appris définitivement à utiliser pour leur entretien, leur commodité et leur agrément les éléments fournis par le monde extérieur, ayant réussi à incorporer ces connaissances techniques dans leur patrimoine héréditaire, cessèrent d'inventer : leur « civilisation » se stabilisa. L'homme, lui, cherche toujours son équilibre.

*
* *

Nous avons estimé que la différence la plus visible qui existe entre l'alimentation des peuples de race blanche et celle des autres races consiste en ce que nous consommons plus que ceux-ci du lait, de la viande et des produits fermentés par la levure. Nous trouvons dans ce régime des substances dont l'action excitante est bien connue et démontrée par de nombreuses observations.

Nous avons noté d'autre part que le caractère des Blancs diffère de celui des Noirs et des Jaunes, en ce que ceux-ci sont généralement plus résignés et moins turbulents que nous. Cette double comparaison des régimes et des caractères nous a suggéré que l'alimentation, concurremment avec le climat, joue un rôle important dans la détermination des différences raciales, même au point de vue psychique.

A ce sujet, M. Alexis Carrel s'exprime ainsi :

(3) « Nous connaissons mal encore l'effet des substances chimiques contenues dans les aliments sur les activités physiologiques et mentales. L'opinion des médecins à ce sujet n'a qu'une faible valeur car ils n'ont jamais fait d'expériences assez prolongées sur des êtres humains pour connaître l'influence d'une alimentation déterminée... Des expériences nouvelles sont indispensables pour préciser l'influence de ces facteurs. Il semble que, par le mode de nourriture, par sa quantité et par sa qualité, on puisse atteindre l'esprit aussi bien que le corps...

... Un jour peut-être quelque savant trouvera-t-il le moyen de produire de grands hommes à l'aide d'enfants ordinaires, comme les abeilles transforment une larve commune en reine à l'aide des aliments qu'elles savent lui préparer. »

Cette perspective de l'illustre biologiste s'accorde avec l'opinion que j'ai soutenue devant notre Société, en 1925 (4) et en 1937 (5).

Conclusion

La présente étude autorise à supposer que le changement des usages alimentaires de l'humanité depuis son origine a été assez profond pour agir sur le corps et l'esprit de nos ancêtres et pour contribuer à la formation de notre espèce.

A notre époque, par suite de la vitesse du progrès technique, particulièrement chez les peuples de race blanche, cette évolution s'accèlère; il se produit une forte augmentation de la consommation des stimulants nerveux et cela exerce probablement une influence sur le moral et la conduite des individus et des foules modernes.

L'Homme, cet inconnu, a dit M. Carrel. Dans une forme aussi lapidaire, nous dirons *l'Homme, ce résultat.*

Bibliographie

1. Gaudducheau (A.). — *Sur l'alimentation publique actuelle*, Vigot, 1935.
2. Gaudducheau (A.). — *Revue d'Hygiène*, mai 1926. p. 440.
3. Carrel (A.). — *L'homme, cet inconnu*, Plon, 1935, pp. 369-371.
4. Gaudducheau (A.). — *Soc. Path. exotique*, 13 mai 1925, p. 368
5. Gaudducheau (A.). — *Soc. Path. exotique*, 9 juin 1937, p. 496.

SOMMAIRE DES PÉRIODIQUES DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

[25] ***Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale, Anvers.***

1943, XXIII, nos 3-4, 31-IX-XII.

Dubois (A.) : Absence d'activité trypanocide du cuivre, pp. 163 165.
Resseler (R.): Agglutinatieproeven met gedroogde bacteriën (2de Mededeeling), pp. 167-182.
Resseler (R.) : Agglutinatieproeven met gedroogde bacteriën (3de Mededeeling), pp. 183-202.
Rodhain (J.): Présence de *Microfilaria streptocerca* dans les régions de Lisala et de Basankusu (Congo belge), pp. 203-208.
Rodhain (J.) et Van Hoof (M. T.) : Recherches sur l'Anophélisme en Belgique (Deuxième communication), pp. 209-218.
Schwetz (J.) : Sur quelques foyers cryptiques de *Spirochæta duttoni* du Congo Oriental, pp. 219-236.
Oye (Eug. L. van) : Sur le rôle des Argasides dans la transmission des maladies infectieuses, pp. 237-255.
Rodhain (J.). — Documents complémentaires au sujet des teignes au Mayumbe, p. 256.

[26] ***Médecine Tropicale, Le Pharo, Marseille.***

1943, III, n° 5, septembre-octobre.

Sautet (J.) et Marneffe (H.). — Notes sur le paludisme, la bilharziose intestinale, les teignes, etc..., au Soudan Français (Documents recueillis en septembre-octobre 1942 au cours d'une mission du Secrétariat d'Etat aux Colonies suivis de quelques résultats d'ensemble de la mission), pp. 343-367.
Capponi (M.). — Les poussières animées du sang, pp. 368-381.
Guichard (F.). — Le « bois » extra léger de racine de Cay-Mop *Alstonia Spathulata* D. C., pp. 382-384.
Blanc (F.). — Hépatomégalie hautement fébrile évoluant depuis plus de trois ans de nature indéterminée, pp. 385-389.
Déjou (L.). — Traitement d'épreuve et ponction exploratrice dans le diagnostic de l'abcès tropical du foie, pp. 390-394.

[27] ***La Medicina Colonial, Madrid.***

1944, III, n° 1, 1er janvier.

Valdés Ruiz (M.), Aguilar (J.) et Salar Luis (E.). — Encefalitis melitocócica precoz (Encéphalite mélitococcique précoce), pp. 3-12, fig.

Lastra Soubrier (J. M. de la) : Las variantes « O » de las razas X de proteus en la reacción de Weil-Felix (Les variantes « O » des races X de protéus dans la réaction de Weil-Felix), pp. 13-18.

Gómez Maroto (José Mª) : Ideas actuales sobre el angioma, con una observación de angioma de la mama (Idées actuelles sur l'angiome, avec une observation d'angiome du sein), pp. 19-31, fig.

Lopez Ventura (Gregorio) et Pachón Carrillo (José) : Lucha antileprosa. Investigacion epidemiologica referente a un caso de lepra diagnosticado en el poblado de Saf (Yebel Hebib), del circulo médico de Dar Chaoui (Lutte antilépreuse. Recherches épidémiologiques concernant un cas de lèpre reconnu dans l'agglomération de Saf, dans la circonscription médicale de Dar Chaoui), pp. 32-41, 1 croquis.

Pita Alvarez (R.). — La terapéutica por el trabajo y su rango en el esquema total de la lucha antituberculosa (La thérapeutique par le travail et sa place dans le schéma de la lutte antituberculeuse), pp. 42-56.

1944, III, n° 3, 1er mars.

Civeira (F.) : Leucemia y empiema : Tratamiento sulfamidico (Leucémie et empyème : traitement par les sulfamides), pp. 121-132, 1 graphique.

Díez Melchor (F.) et Aparicio Garrido (J.) : Valoración de las reacciones biológicas en el diagnóstico de la hidatidosis (Appréciation et interprétation des réactions biologiques dans le diagnostic du kyste hydatique), pp. 133-143.

Irigoyen Ramírez (Antonio) : Sindromes disentéricos en Marruecos (Syndromes dysentériques au Maroc), pp. 144-160.

Lara Guitard (Alfredo) : Penicilinas (Pénicillines), pp. 161-176.

OUVRAGES, MONOGRAPHIES ET PUBLICATIONS DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

— *Annales des Epiphyties* (Organe des Stations et Laboratoires de Recherches). Centre National de Recherches Agronomiques, Versailles, 1943, IX, fasc. 2.

Bruneteau (J.) : La lutte contre le pou de San José aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe Centrale jusqu'en juin 1939, pp. 221-233.

Nepveu (P.) : Remarques sur les dégâts du Pou de San José, pp. 235-251.

Schad (C.) et Guignard : La pyrale des haricots (*Etiella zinckenella* Treitschke) parasite du soja dans le sud-ouest de la France, pp. 169-175.

— *C. R. des séances de l'Académie des Sciences Coloniales*, Paris, 1943, fasc. 8, séance du 19 novembre.

MURAZ (M.) : Organisation en 1939-1942 de la lutte contre la maladie du sommeil en A. O. F. et au Togo, pp. 593-621.

* * *

— Une nouvelle épidémie familiale de distomatose à *Fasciola hepatica*, dans le Roannais, MORENAS (L.), FUMOUX (H.) et VACHERON (C.), *Lyon médical*, 1944, CLXXI, pp. 45-51.

— Le diagnostic biologique de la distomatose hépatique : essai de cuti et d'intradermoréactions, MORENAS (L.), *Lyon médical*, 1944, CLXXI, pp. 51-56.

— Image électronique de la fièvre tierce, WOLPERS (C.), *Klinische Wochenschrift*, 1942, XXI, n° 48, 28 novembre, pp. 1049-1054.

Bulletin agricole du Congo Belge, Bruxelles (Ministère des Colonies).

1943, XXXIV. nos 3-4, sept.-déc.

Les oléagineux du Congo Belge, ADRIAENS (L.), pp. 397-536.

La pluie au Congo Belge (préliminaires, répartition annuelle et mensuelle des précipitations. Les caractères principaux de la pluie au Congo. Bibliographie relative à la météorologie congolaise), pp. 275-396.

L'étude du sol et sa nécessité au Congo Belge. M. V., pp 540-541.

L'importance du commerce de soja en Belgique, M. V., p. 553.

L'évolution du marché du cacao, M V., p. 553.

La farine de soja aux Etats-Unis, p 553.

Quelques aspects de la culture du riz dans le monde, M V., p. 554.

Quelques aspects de la culture du maïs dans le monde, M. V., p. 555.

Le *Lippia adoensis*, plante à camphre, P. S., p. 546.

Plantes médicinales à étudier, p. 546.

L'imprégnation insecticide des bois, P. S., p. 547.

RECTIFICATION

Bulletin n° 1-2, t. XXXVII, 1944, p. 36, ligne 27 : Au lieu de 2 μ sur 4 μ, lire : 2 mm. sur 4 mm.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1944, 1er TRIMESTRE, N° D'ORDRE 93, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS. BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL. N° 115 — 4-1944 — AUT. S. 125